

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991916 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.01.21(22) Дата подачи заявки  
2018.02.23(51) Int. Cl. C07D 235/08 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 417/10 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)(54) 1,4,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ-2-АЛКИЛ-1Н-БЕНЗО[d]ИМИДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  
В КАЧЕСТВЕ ДИГИДРООРОТАТНЫХ ОКСИГЕНАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ

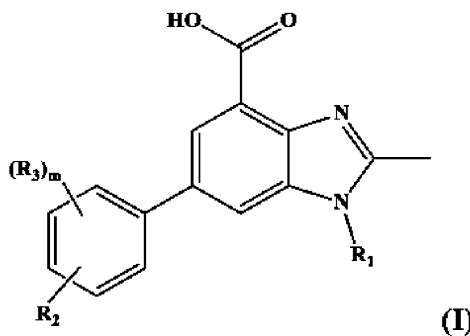
(31) 201741006586

(32) 2017.02.24

(33) IN

(86) PCT/EP2018/054602

(87) WO 2018/154088 2018.08.30

(71) Заявитель:  
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)(72) Изобретатель:  
Тунугунтла Сива Санджива Рао,  
Хосахалли Субраманиа, Паниграхи  
Сунил Кумар (IN), Шварц Маттиас  
(CH), Арлт Майкл (DE)(74) Представитель:  
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,  
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,  
Глухарёва А.О. (RU)(57) Настоящее изобретение отно-  
сится к 1,4,6-тризамещенным-2-алкил-1Н-  
бензо[d]имидазольным производным в качестве  
ингибиторов соединений дигидрооротаата оксиге-  
назы формулы (I), которые могут быть терапевти-  
чески применимыми в качестве DHODH ингибито-  
ров.

в которой  $R_1$ - $R_3$  и  $m$  обладают значениями, пред-  
ставленными в описании, и их фармацевтически  
приемлемым солям или стереоизомерам, которые  
применимы при лечении и предупреждении забо-  
леваний или нарушений, в частности к их приме-  
нению при заболеваниях или нарушениях, где суще-  
ствует преимущество в ингибировании DHODH.  
Настоящее изобретение также относится к спо-  
собам синтеза 1,4,6-тризамещенных-2-алкил-1Н-  
бензо[d]имидазольных производных формулы (I)  
и к фармацевтическим составам, содержащим по  
меньшей мере одно из DHODH ингибиторного со-  
единения формулы (I) вместе с фармацевтически  
приемлемым носителем, разбавителем или вспо-  
могательным средством.

A1

201991916

201991916

A1

**1,4,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ-2-АЛКИЛ-1Н-БЕНЗО[d]ИМИДАЗОЛЬНЫЕ  
ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ДИГИДРООРОТАТНЫХ ОКСИГЕНАЗНЫХ  
ИНГИБИТОРОВ**

**ОПИСАНИЕ**

**Ссылка на родственные заявки**

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании Индийской предварительной заявки № 201741006586, поданной 24 февраля 2017, содержимое которой включено в настоящее изобретение в своей полноте.

**Область настоящего изобретения**

[002] Настоящее изобретение относится к новым 1,4,6-тризамещенным-2-алкил-1Н-бензо[d]имидазольным производным формулы (I), которые представляют собой ингибиторы дигидрооротата дегидрогеназы.

[003] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, содержащих их фармацевтических композиций и их применению для лечения и предупреждения заболевания или нарушения, в частности, их применению при заболеваниях или нарушениях, связанных, где есть преимущество, с ингибированием DHODH.

**Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[004] DHODH представляет собой белок, который катализирует одну из стадий пути биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов de novo. (Greene et al. Biochem Pharmacol 1995, 50:861-7; Davis J.P et al. FASEB J 1996, 10(6): Abst C23). Он катализирует только реакцию окисления/восстановления на этом пути, которая представляет собой стадию превращения ДНО (дигидрооротата) в оротат с помощью кофактора флавина и акцептора электронов. Было обнаружено, что ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы характеризуются более широким применением в качестве химиотерапевтических средств. (Kensler et al. 1989 in: Design of Enzyme Inhibitors as Drugs; Sandler, M., and Smith, H. J. Eds., pp 379-401 Oxford Univ Press, Oxford England; Cody et al. Am. J. Clin. Oncol. 16, 526-528 (1993).

[005] В качестве примера ингибиторов DHODH, производное хинолина бреквинар (6-фтор-2-(2'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-4-хинолинкарбоновая кислота) демонстрирует противораковую активность в отношении мышинового лейкоза L1210. (Andreson LW. Et al. Cancer Commun. 1989;1(6):381-7; Chen SF. et al. Cancer Res. 1986 Oct;46(10):5014-9). Также было показано, что бреквинар усиливает противоопухолевую активность 5-фторурацила в мышинной модели опухоли толстой кишки 38 путем тканеспецифической модуляции пулов уридиновых нуклеотидов. (G Pizzorno et al. Cancer Res. 1992 Apr 1; 52:1660-5).

[006] Ингибиторы DHODH также могут быть применимы при лечении вирусно-опосредованных заболеваний (смотрите US 6841561). Кроме того, известно, что ингибирование DHODH является одной из многообещающих целей для лечения отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, а также аутоиммунных заболеваний (Kovarik, J. M. et al. Expert Opin. Emerg. Drugs 2003, 8, 47; Allison, A.C. Transplantation Proc. (1993) 25(3) Suppl. 2, 8-18); Makowka, L., Immunolog Rev.(1993) 136, 51-70; Davis J.P et al. Biochemistry 1996, 35:1270-3).

[007] Лефлуномид, хорошо известный ингибитор DHODH, представляет собой синтетическое лекарственное средство, продаваемое в настоящее время, низкомолекулярное лекарственное средство класса изоксазола (смотрите EP0527736, JP 1993506425, JP 1999322700, JP 1999343285, US 5494911, US5532259, WO19991017748) и применяется при лечении ревматоидного артрита, а также оценивается для применения при лечении воспалительных заболеваний кишечника и хронического отторжения аллотрансплантата.

[008] *In vivo* лефлуномид быстро превращается в свой активный метаболит терифлуномид, который оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и иммуносупрессивное действие через механизмы, которые до конца не изучены. Терифлуномид представляет собой не только потенциальный ингибитор протеинтирозинкиназы *in vivo*, но и в 100-1000 раз больший ингибитор DHODH (Davis J.P et al. FASEB J 1996, 10(6): Abst C23; Davis J.P et al. Biochemistry 1996, 35:1270-3).

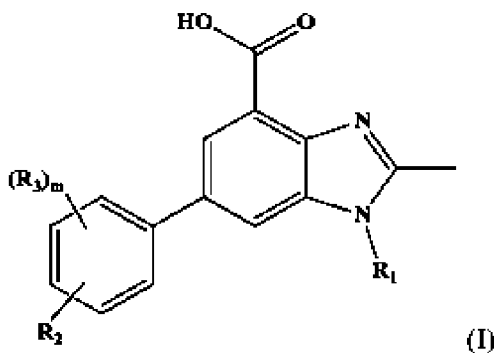
[009] С ростом числа пациентов, страдающих аутоиммунными и связанными с ними заболеваниями, существует неудовлетворенная потребность в новых лекарственных средствах, которые могут более эффективно лечить такие заболевания. По-прежнему существует острая потребность в иммунодепрессантах, которые также применимы при широком разнообразии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая в себя системную красную волчанку, хронический ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, воспалительные заболевания кишечника,

билиарный цирроз печени, увеит и другие нарушения, такие как болезни Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, псориаз, аутоиммунный миозит, гранулематоз Вегенера, икhtiоз, офтальмопатия Грейвса, атопический дерматит и бронхиальная астма. Они также могут быть применимы в качестве части химиотерапевтических схем лечения рака, лимфомы и лейкоза, отдельно или в комбинации с противоопухолевыми соединениями, хорошо известными специалисту в настоящей области техники.

### **Краткое описание настоящего изобретения**

[0010] Настоящее изобретение относится к 1,4,6-тризамещенным-2-алкил-1Н-бензо[d]имидазольным производным в качестве дигидрооротатоксигеназных ингибиторов (также известных как дигидрооротатные дегидрогеназные ингибиторы). Их производные могут быть применимы в качестве лекарственного средства при лечении аутоиммунных и воспалительных нарушений, таких как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, и заболеваний, таких как рак.

[0011] В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, таутомеру, гидрату, стереоизомеру и смеси изомеров или N-оксиду;

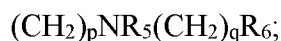
где:

R<sub>1</sub> представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой необязательно замещенный C<sub>6</sub>, необязательно замещенный Het или -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Cb', где необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из одного или нескольких вариантов R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или -OR<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> независимо выбран из водорода, галогена, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub>, -C(R<sub>5</sub>)=NOR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het' и -



$\text{R}_5$  независимо выбран из водорода и неразветвленного или разветвленного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила;

$\text{R}_6$  независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $-(\text{CO})\text{Het}$ ,  $\text{Cb}'$ ,  $\text{Het}'$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}_5$ ,  $-\text{N}(\text{R}_5)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_x\text{R}_5$  и  $-\text{OR}_5$ ;

$\text{R}_7$  независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила,  $\text{Cb}'$ ,  $\text{Het}'$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}_5$ ,  $-\text{N}(\text{R}_5)_2$  или  $-\text{S}(=\text{O})_x\text{R}_5$ ;

$\text{Cb}$  и  $\text{Cb}'$  независимо представляют собой моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную, ненасыщенную или ароматическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую 3-14 атомов углерода, где  $\text{Cb}$  и  $\text{Cb}'$  необязательно замещены 'n' вариантами  $\text{R}_7$ ;

$\text{Het}$  и  $\text{Het}'$  независимо представляет собой 3-14-членную, моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную, ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере от 1 до 4 гетероатомов или гетерогрупп, выбранных из N, O, S, CO, NH, SO и  $\text{SO}_2$ , где  $\text{Het}$  и  $\text{Het}'$  необязательно замещены 'n' вариантами  $\text{R}_8$ ;

$\text{R}_8$  в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксильной, оксо и неразветвленного или разветвленного  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкила;

'm' представляет собой 0 - 4; 'n', 'p' и 'q' независимо представляет собой 0 - 3; и 'x' представляет собой 0 - 2.

[0012] Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения оно относится к способу получения новых 1,4,6-тризамещенным-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольных производных формулы (I).

[0013] Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения оно относится к фармацевтической композиции, содержащей 1,4,6-тризамещенные-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольные производные формулы (I) и способам их получения.

[0014] Согласно еще одному дополнительному аспекту настоящего изобретения оно относится к применению соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых производных, сольватов, таутомеров, солей и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях в качестве лекарственного средства, путем ингибирования ферментативной активности дигидрооротата оксигеназы при лечении нарушения, такого как рассеянный склероз, и других заболеваний, таких как воспалительные нарушения, ревматоидный артрит и рак.

[0015] Если не отмечено иное, все используемые в настоящем описании технические и научные термины обладают тем же значением, которое обычно понятно

для специалиста области техники, к которой принадлежит объект настоящего изобретения. Используемые в описании и приложенной формуле изобретения, если не отмечено иное, следующие термины обладают значением, указанным для облегчения понимания настоящего изобретения.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

[0016] Формы единственного числа охватывают ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное.

[0017] Используемые в настоящем описании термины «необязательный» или «необязательно» означают, что последовательно описанное событие или условие может происходить или может не происходить, и что описание включает в себя случаи, в которых событие или условие происходит, а также случаи, в которых не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещен, а также к событию или условию, в котором алкил не замещен.

[0018] Термин «необязательно замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие водород при одном или нескольких атомах углерода основы цепи. Будет понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя предположительное условие, что такое замещение происходит согласно допускаемой валентности замещенного атома и заместителя и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перераспределение, циклизация, исключение и т. п. Используемый в настоящем описании термин «замещенный» предусмотрен как включающий в себя все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и не ароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем изобретении, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать в себя любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо,

амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам настоящей области техники будет понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены при необходимости. Если конкретно не отмечено как «незамещенный», подразумевается, что ссылки на химические фрагменты в настоящем описании включают в себя замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент потенциально включает в себя как замещенные, так и не замещенные варианты.

[0019] «Алкил» или «неразветвленный или разветвленный  $C_1$ - $C_6$  алкил» относится к углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода, например,  $C_1$ - $C_6$  алкильная группа может содержать от 1 до 6 (включительно) атомов углерода в себе. Примеры  $C_1$ - $C_4$  и  $C_1$ - $C_6$  алкильных групп включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами.

[0020] «Арил» или «ароматическое карбоциклическое кольцо» относится к необязательно замещенной моноциклической, бициклической или полициклической ароматической карбоциклической кольцевой системе из приблизительно от 6 до 14 атомов углерода. Примеры  $C_6$ - $C_{14}$  арильной группы включают в себя без ограничения фенил, нафтил, бифенил, антрил, тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами.

[0021] «С<sub>b</sub> и С<sub>b</sub>'» относится к моноциклической, конденсированной или не конденсированной бициклической, насыщенной, ненасыщенной или ароматической карбоциклической кольцевой системе, содержащей 3-14 атомов углерода. Примеры карбоциклической кольцевой группы включают в себя без ограничения арил и циклоалкил. С<sub>b</sub> группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами.

[0022] «Циклоалкил» относится к не ароматической, насыщенной или ненасыщенной, моноциклической, бициклической или полициклической углеводородной кольцевой системе. Иллюстративные примеры циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил, циклогептил, циклооктил, декагидронафталин-1-ил, октагидро-1H-инден-2-ил и декагидро-1H-бензо[7]аннулен-2-ил. Циклоалкил может быть незамещенным или замещен одной или несколькими подходящими группами.

[0023] «Галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где один или несколько атомов водорода алкильной группы заменен -F, -Cl, -Br или -I. Примеры галогеналкильной группы включают в себя без ограничения -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(Br)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(Cl)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(F)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Cl). Галогеналкильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами;

[0024] «Галоген» или «гало» включает в себя фтор, хлор, бром или йод.

[0025] «Het и Het'» относится к моноциклической, конденсированной или не конденсированной бициклической, насыщенной, ненасыщенной или ароматической гетероциклической кольцевой системе из 3 - 14 членов, содержащей по меньшей мере от 1 до 4 гетероатомов или гетерогрупп, выбранных из N, O, S атомов и/или групп CO, SO или SO<sub>2</sub>. Примеры гетероциклической кольцевой группы включают в себя без ограничения гетероарил и гетероциклоалкил. Het группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами. Приводимые в качестве примера Het группы включают в себя азитидинил, пирролидинил, пирролидин-2-он, пиперидинил, 1-метилпиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолин 1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиазолидинил, 4,5-диметиллоксазол, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил и т. п.

[0026] «Гетероциклоалкил» относится к не ароматической насыщенной или ненасыщенной моноциклической или полициклической кольцевой системе из 3 - 10 членов, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранную из O, N, S, SO или -SO<sub>2</sub>. Кроме того, каждый из любых двух атомов водорода на том же атоме углерода гетероциклического кольца может быть заменен атомом кислорода с образованием оксо (=O) заместителя. Приводимые в качестве примера гетероциклические группы включают в себя азитидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксанил и т. п. Гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами;

[0027] «Гетероарил» или «ароматической гетероциклическое кольцо» относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или азота. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> гетероарильных групп включают в себя фуран, тиофен, индол, азаиндол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, имидазол, N-метилимидазол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиррол, N-метилпиррол, пиразол, N-метилпиразол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-триазол, 1-метил-1,2,4-триазол, 1H-тетразол, 1-метилтетразол, бензоксазол,



бензотиазол, бензофуран, бензизоксазол, бензимидазол, N-метилбензимидазол, азабензимидазол, индазол, хиназолин, хинолин и изохинолин. Бициклические C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>гетероарильные группы включают в себя группы, в которых фенильное, пиридиновое, пиримидиновое или пиридазиновое кольцо конденсировано с 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклическим, гетероарильным кольцом, содержащим один или два атома азота в кольце, один атом азота вместе с любым одним атомом кислорода или одним атомом серы в кольце или один O или S кольцевой атом. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами.

[0028] «Гетероатом» относится к атому серы, азота или кислорода.

[0029] «Гидрокси» относится к -ОН группе.

[0030] «3-14-членное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим или не ароматическим циклическим кольцам, в которых 1-4 из кольцевых атомов углерода были независимо заменены атомом N, O или S. Иллюстративные примеры 3-8-членного кольца включают в себя без ограничения морфолин, пиррол, циклобутил, фенил, пиридин, пиридион, тетрагидроизохинолин.

[0031] Используемый в настоящем описании термин «соединение(я)» включает в себя соединения, раскрытые в настоящем изобретении. Предпочтительно, термин «соединение(я)» включает в себя соединения формулы (I).

[0032] Используемый в настоящем описании термин «содержит» или «содержащий» обычно используется в смысле включения, другими словами позволяющий присутствие одного или нескольких признаков или компонентов.

[0033] Используемый в настоящем описании термин «или» означает «и/или», если не отмечено иное.

[0034] Используемый в настоящем описании термин «включающий», а также другие формы, такие как «включать в себя», «включает в себя» и «включенный», не являются ограничивающими.

[0035] Предусмотрено, что используемый в настоящем описании термин «композиция» охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который возникает, прямо или косвенно, в результате комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, что совместимо с другими ингредиентами состава и не вредно для его реципиента.

[0036] Используемый в настоящем описании термин «лечить», «лечение» и «методика лечения» относится к способу облегчения или убирания заболевания и/или его сопровождающих симптомов.

[0037] Используемый в настоящем описании термин «предупреждать», «предупреждение» и «предотвращение» относится к способу предупреждения приступа заболевания и/или его сопровождающих симптомов или лишения возможности субъекта получения заболевания. Используемый в настоящем описании «предупреждать», «предупреждение» и «предотвращение» также включает в себя замедление приступа заболевания и/или его сопровождающих симптомов и уменьшение риска у субъекта получения заболевания.

[0038] Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения, которое вводили в достаточном количестве для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов состояния или нарушения, которое лечили.

[0039] «Фармацевтически приемлемый» означает такой, который применимый в получении фармацевтической композиции, которая обычно безопасна, не токсична и ни биологически, ни иным образом не является нежелательной и включает в себя такую композицию, которая приемлема для ветеринарного, а также человеческого фармацевтического применения.

[0040] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединений, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают в себя соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Такие соли включают в себя: кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота,

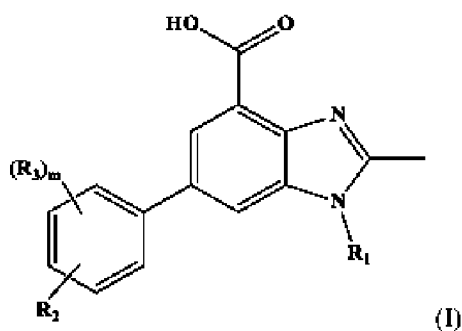
камфорсульфоная кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксилнафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.

[0041] Термин «стереоизомеры» относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам соединений формулы (I), (IA) и (IB); являются ли они хиральными, или если они несут одну или несколько двойных связей. Если соединения формулы (I), (IA) и (IB) и связанных формул являются хиральными, они могут существовать в рацемической или в оптически активной форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также *d*-изомеры и *l*-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены методом синтеза из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат хиральные центры, или получением смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например, превращением в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методиками, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любым другим соответствующим способом, известным из области техники. Исходные соединения конкретной стереохимии являются или коммерчески доступными, или могут быть получены и расщеплены методиками, известными из области техники. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает в себя все цис-, транс-, син-, анти-, противоположные (E) и с одной стороны (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

[0042] Настоящее изобретение относится к 1,4,6-замещенным-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольным производным формулы (I), применимым в качестве дигидрооротатоксигеназных ингибиторов.

[0043] Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные 1,4,6-тризамещенные-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольные производные в качестве терапевтических средств.

[0044] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, таутомеру, гидрату, стереоизомеру и смеси изомеров или N-оксиду;

где:

R<sub>1</sub> представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой необязательно замещенный Cb, необязательно замещенный Het или -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Cb', где необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из одного или нескольких вариантов R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или -OR<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> независимо выбран из водорода, галогена, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub>, -C(R<sub>5</sub>)=NOR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het' и -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> независимо выбран из водорода и неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;

R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -(CO)Het, Cb', Het', -CF<sub>3</sub>, -C≡CR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub> и -OR<sub>5</sub>;

R<sub>7</sub> независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, Cb', Het', -CF<sub>3</sub>, -C≡CR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> или -S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub>;

Cb и Cb' независимо представляют собой моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную, ненасыщенную или ароматическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую 3-14 атомов углерода, где Cb и Cb' необязательно замещены 'n' вариантами R<sub>7</sub>;

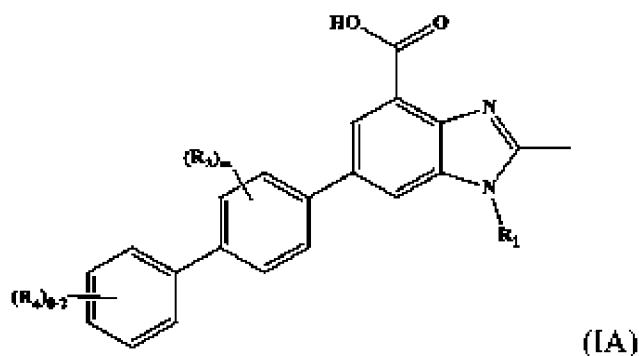
Het и Het' независимо представляет собой 3-14-членную, моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную, ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере от 1 до 4 гетероатомов или гетерогрупп, выбранных из N, O, S, CO, NH, SO и SO<sub>2</sub>, где Het и Het' необязательно замещены 'n' вариантами R<sub>8</sub>;

$R_8$  в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксигруппы, оксо- и неразветвленного или разветвленного  $C_1-C_6$  алкила;

'm' представляет собой 0 - 4; 'n', 'p' и 'q' независимо представляет собой 0 - 3; и 'x' представляет собой 0 - 2.

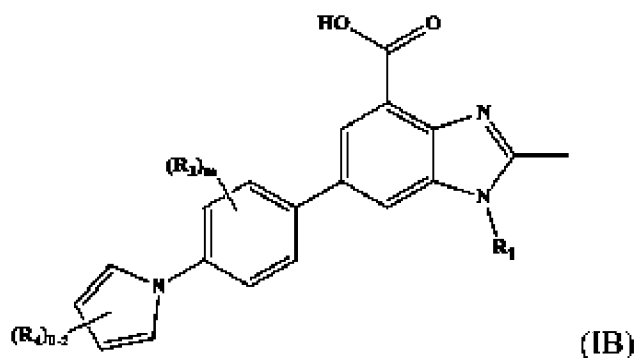
[0045] Вариант осуществления ниже является иллюстративными для настоящего изобретения и не предусмотрен ограничивать формулу изобретения иллюстративными конкретными вариантами осуществления.

[0046] Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и 'm' такие же, как определено в формуле (I).

[0047] Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):

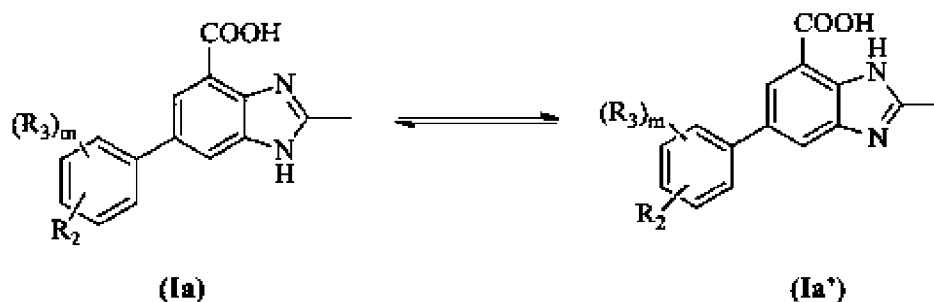


или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и 'm' такие же, как определено в формуле (I).

[0048] Согласно конкретному варианту осуществления  $R_1$  группа представляет собой водород, а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0049] 1,4,6-тризамещенные-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольные производные формулы (I) по настоящему изобретению, если  $R_1$  представляет собой водород, также включают в себя все таутомерные формы. Предпочтительные таутомерные формы

представлены следующими формулами (Ia и Ia')



или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_2$ ,  $R_3$  и 'm' такие же, как определено в формуле (I).

[0050] Согласно определенным вариантам осуществления  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный Cb, а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0051] Согласно определенным вариантам осуществления  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный Het, а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0052] Согласно еще одному конкретному варианту осуществления  $R_2$  группа представляет собой  $-O-(CH_2)_pCb$ , а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0053] Согласно другому варианту осуществления Cb представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими вариантами  $R_4$ , а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0054] Согласно другому варианту осуществления вышеуказанный Het представляет собой пиррол, пиразол, пиридил или изоксазол, где каждая их указанных групп необязательно замещена одним или несколькими вариантами  $R_4$ , а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0055] Согласно другому варианту осуществления  $R_4$  представляет собой водород, галоген, гидроксильная, неразветвленный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкил,  $-(CH_2)_pHet'$ ,  $-(CH_2)_pNR_5(CH_2)_qR_6$ ,  $-(CH_2)_pO(CH_2)_qR_7$ , где  $R_5$  представляет собой водород; и  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой и  $Het'$ .

[0056] Согласно другому варианту осуществления вышеуказанный Cb' представляет собой фенил, циклопропил и  $Het'$  представляет собой пиперидин, морфолин, 3-фторпирролидин, тиоморфолина 1,1-диоксид, а оставшиеся группы такие же, как определено в формуле (I).

[0057] Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения оно относится к способу получения 1,4,6-тризамещенных-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольных

производных формулы (I).

[0058] Процедура для соединений формулы (I) описана подробно ниже в описании постадийно, включая общий синтез различных промежуточных соединений, включенных в способ изготовления соединений по настоящему изобретению.

[0059] Согласно еще одному конкретному варианту осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой:

№ примера	Названия IUPAC
1.	6-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
2.	6-(3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
3.	6-(3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
4.	6-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
5.	6-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
6.	6-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
7.	2-метил-6-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
8.	6-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
9.	2-метил-6-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
10.	6-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
11.	2-метил-6-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;

12.	6-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
13.	2-метил-6-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
14.	6-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
15.	6-(3'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
16.	6-(3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
17.	6-(2'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
18.	6-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
19.	6-(4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
20.	6-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
21.	6-(2'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
22.	6-(3'-(бензилокси)-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
23.	6-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
24.	2-метил-6-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
25.	2-метил-6-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;



26.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
27.	6-(4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
28.	2-метил-6-(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
29.	2-метил-6-(4'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
30.	6-(4'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
31.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
32.	2-метил-6-(3'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
33.	2-метил-6-(3'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
34.	6-(3'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
35.	2-метил-6-(3'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

36.	6-(3'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
37.	6-(3'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
38.	6-(3'-((дипропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
39.	6-(3'-((трет-бутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
40.	6-(3'-((циклогептиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
41.	6-(3'-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
42.	2-метил-6-(2'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
43.	6-(2'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
44.	2-метил-6-(2'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
45.	2-метил-6-(2'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

46.	2-метил-6-(2'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
47.	6-(2' -((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
48.	6-(2' -((циклопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
49.	6-(2' -((диметиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
50.	6-(2' -((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
51.	6-(2' -((циклогептиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
52.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
53.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
54.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
55.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-(изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

56.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
57.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
58.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
59.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
60.	6-(3'-((циклопропиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
61.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
62.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
63.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
64.	6-(4'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
65.	6-(4'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

66.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
67.	6-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
68.	6-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
69.	6-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
70.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-4-илметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
71.	2-метил-6-(4'-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
72.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-илметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
73.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
74.	2-метил-6-(4'-(2-морфолиноэтокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
75.	2-метил-6-(3'-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
76.	2-метил-6-(3'-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

77.	(S)-2-метил-6-(3'-(пирролидин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
78.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
79.	2-метил-6-(2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
80.	2-метил-6-(3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
81.	2-метил-6-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
82.	6-(2'-((бензиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
83.	6-(4'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
84.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
85.	2-метил-6-(4'-((метилсульфонил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
86.	2-метил-6-(4'-((метилтио)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
87.	6-(3'-((бензиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
88.	6-(2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;

89.	2-метил-6-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
90.	6-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
91.	6-(4'-((бензиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
92.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
93.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
94.	6-(2'-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
95.	(R)-6-(3'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
96.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
97.	2-метил-6-(3'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
98.	6-(3'-((циклопентиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
99.	6-(3'-(((циклопропилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

100.	6-(3'-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
101.	6-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
102.	6-(2'-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
103.	6-(2'-((дипропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
104.	6-(2'-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
105.	2-метил-6-(2'-((2-оксоазепан-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
106.	6-(2'-((трет-бутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
107.	(R)-6-(2'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
108.	2-метил-6-(2'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
109.	2-метил-6-(2'-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
110.	6-(2'-(((циклопропилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
111.	6-(4-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;



112.	6-(3'-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
113.	2-метил-6-(3'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
114.	2-метил-6-(3'-(((2-(метилсульфонил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
115.	(R)-6-(3'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
116.	2-метил-6-(2'-(((1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
117.	(R)-6-(2'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
118.	6-(2'-((циклогексиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
119.	6-(2'-((циклогексил(метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
120.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((2-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
121.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

122.	6-(4'-(((циклопропилметил)амино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
123.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((2-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
124.	6-(3'-(((циклогексилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
125.	6-(3'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
126.	6-(3'-((диизобутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
127.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
128.	6-(4'-((циклогексиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
129.	6-(2'-(((циклогексилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
130.	6-(2'-(((4-гидроксициклогексил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
131.	2-метил-6-(2'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

132.	(E)-6-(3'-((метоксиимино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
133.	6-(2'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
134.	6-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
135.	2-метил-6-(3'-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
136.	2-метил-6-(3'-(((3,3,3-трифторпропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
137.	6-(3'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
138.	6-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
139.	2-метил-6-(4-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
140.	6-(2'-((диизобутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
141.	2-метил-6-(2'-(((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
142.	2-метил-6-(2'-(((3,3,3-трифторпропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
143.	(E)-6-(3'-((этоксиимино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

144.	6-(4-(4,5-диметилоксазол-2-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
145.	6-(2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
146.	6-(4'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
147.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(морфолинометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
148.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
149.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
150.	6-(2'-фтор-6'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
151.	6-(3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
152.	2-метил-6-(2'-(((3-морфолинопропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
153.	6-(2'-(((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
154.	6-(2'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

155.	6-(3'-((циклогексиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту и
156.	2-метил-6-(2'-(((2-(метилсульфонил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

[0060] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам получения 1,4,6-тризамещенных-2-алкил-1H-бензо[d]имидазольных производных формулы (I).

[0061] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Согласно определенным предпочтительным вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы (I).

[0062] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем описании, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителей.

[0063] Настоящее изобретение также относится к способам для образования состава из раскрытых соединений для фармацевтического введения.

[0064] Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом лечении. Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является млекопитающее, такое как человеческое или не человеческое млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводили в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны из области техники и включают в себя, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор или другие растворители или

носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъеклируемые органические сложные эфиры. Согласно предпочтительному варианту осуществления, если такие фармацевтические композиции подходят для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т. е., пути, такие как инъекция или имплантация, которые обходят перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или в основном апирогенным. Наполнители могут быть выбраны, например, для проведения длительного высвобождения средства или для селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единицы дозирования, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильная для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т. п. Композиция также может присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, пластырь для кожи. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного нанесения, такого как глазные капли.

[0065] Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или для увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые средства включают в себя, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные средства. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемое средство, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат из фармацевтической композиции может быть самоэмульгирующейся системой лекарственной доставки или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может быть липосомной или другой полимерной матрицей, которая может содержать, например, соединение по настоящему изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно легко изготавливать и вводить.

[0066] Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной

токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

[0067] Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или герметизирующее вещество. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле быть совместимым с другими ингредиентами состава и не вредным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в себя: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразную трагакантовую камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как какао-масло и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, манит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы и (21) другие не токсичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0068] Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым количеством путей введения, включая, например, пероральный (например, пропитки водными или не водными растворами или суспензиями, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбция через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или подоболочечный, как, например, стерильный раствор или суспензия); назальный; внутрибрюшинный; подкожный; трансдермальный (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть составлено для ингаляции. Согласно определенным вариантам осуществления соединение может быть легко растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и композиций, подходящих для них, могут встречаться в,

например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в настоящем описании патентах.

[0069] Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем с получением единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечили, конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем с получением единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, что дает терапевтический эффект. Обычно, из ста процентов это количество будет в диапазоне от приблизительно 1 процента до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

[0070] Способы получения таких составов или композиций включают в себя стадию связывания активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и, необязательно, одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В общем, составы получали равномерным и тщательным связыванием соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкодисперсными твердыми носителями или обоими, а затем при необходимости приданием формы продукту.

[0071] Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая в себя вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, как правило, сахарозы и камеди или трагаканта), лиофильных порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин или сахароза и камедь) и/или для полоскания рта и т.п., каждое из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[0072] Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая в себя вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или



несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любым из следующего: (1) наполнители или наполнители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие средства, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины, и (11) красители. В случае капсул (включая в себя вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

[0073] Таблетка может быть изготовлена прессованием или формовкой, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[0074] Таблетки и другие твердые дозированные лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая в себя вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно сделаны с линией разлома или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в нем,

используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать придающие непрозрачность средства и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают только активный(ые) ингредиент(ы) или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые можно использовать, включают в себя полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими из вышеописанных вспомогательных веществ.

[0075] Жидкие лекарственные формы, используемые для перорального введения, включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные соединения для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, как правило, используемые в настоящей области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси.

[0076] Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут также включать в себя вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[0077] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[0078] Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или нескольких активных соединений с

одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиторий или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное соединение.

[0079] Составы фармацевтических композиций для введения в ротовую полость могут быть представлены в виде жидкости для полоскания для рта или перорального спрея или мази для перорального применения.

[0080] Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка через такие устройства может быть особенно применима для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

[0081] Составы, которые подходят для вагинального введения, также включают в себя пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы для распыления, содержащие такие носители, которые известны в настоящей области техники как подходящие.

[0082] Дозированные формы для местного или трансдермального введения включают в себя порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[0083] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению такие вспомогательные вещества, как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[0084] Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, такие вспомогательные вещества, как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[0085] Трансдермальные пластыри характеризуются дополнительным преимуществом, заключающимся в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в

подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

[0086] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Иллюстративные офтальмологические составы описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. При желании жидкие офтальмологические составы характеризуются свойствами, подобными свойствам слезных жидкостей, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

[0087] Фразы «парентеральное введение» и «введенные парентерально», используемые в настоящем документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включают в себя, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, подкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные и внутригрудинные инъекции и инфузии.

[0088] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии, прямо перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства.

[0089] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких

как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[0090] Эти композиции могут также содержать вспомогательные веществ, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить в композиции изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, длительная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть вызвана включением средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[0091] В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, характеризующегося плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[0092] Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают в себя поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также готовят путем введения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[0093] Для применения в способах по настоящему изобретению активные соединения можно вводить *per se* или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[0094] Способы введения также могут быть обеспечены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой

доставки лекарственных средств, включая в себя белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая в себя гидрогели), включая в себя как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом сайте.

[0095] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента.

[0096] Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включающих в себя активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого(ых) соединения(й), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в сочетании с конкретным(и) соединением(ями), возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и предшествующего медицинского анамнеза подвергаемого лечению пациента и подобных факторов, хорошо известных в настоящей области медицины.

[0097] Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в настоящей области техники, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать дозы фармацевтической композиции или соединения с уровнем ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, достаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта. Как правило, считается, что эффективное количество соединения будет варьировать в зависимости от массы, пола, возраста и медицинского анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать в себя, без ограничения, тяжесть состояния пациента, подвергаемое лечению нарушение, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения средства. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в настоящей области техники (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящий документ посредством ссылки).

[0098] В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по настоящему изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза, как правило, будет зависеть от описанных выше факторов.

[0099] При желании эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в день. Согласно предпочтительным вариантам осуществления активное соединение будет вводиться один раз в день.

[0100] Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое нуждающееся животное, включая в себя приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашняя птица и домашние животные в целом.

[0101] Смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные средства, покрывающие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

[0102] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) хелатирующие металлы средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) в качестве лекарственного средства для лечения аутоиммунных и воспалительных нарушений.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) в качестве лекарственного средства для лечения воспалительных нарушений, таких как рассеянный склероз, ревматоидный артрит; а также таких заболеваний, как рак.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров и стереоизомеров, включая в себя их смеси в любых соотношениях, в качестве лекарственного средства, путем ингибирования активности фермента дигидрооротатоксигеназы при лечении нарушений, таких как рассеянный склероз, и других заболеваний, таких как воспалительные нарушения, ревматоидный артрит и рак.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболеваний или нарушений, опосредованных ферментом дигидрооротатдегидрогеназой (DHODH или DHOD), предусматривающие введение соединения формулы (I).

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевания или нарушения, опосредованные дигидрооротатдегидрогеназой (DHODH или DHOD), включают в себя, без ограничения, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, включая в себя системную красную волчанку, хронический ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, воспалительные заболевания кишечника, билиарный цирроз, увеит и другие нарушения, такие как болезни Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, псориаз, аутоиммунный миозит, гранулематоз Вегенера, ихтиоз, офтальмопатию Грейвса, атопический дерматит и бронхиальную астму.

[0108] Соединения формулы (I) и родственные формулы также могут быть применимы в качестве части химиотерапевтических схем для лечения рака, лимфом и лейкозов отдельно или в сочетании с классическими противоопухолевыми соединениями, хорошо известными специалисту в настоящей области техники.

[0109] Согласно одному варианту осуществления состояние, которое лечат соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, представляет собой лимфому, выбранную из болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы диффузной В-крупноклеточной лимфомы или DLBCL (включая в себя формы DLBCL, для которых характерны изменения генов в *c-MYC* и *BCL2*; изменения генов в *c-MYC* и *BCL6*; изменения генов в *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*), анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, первичной лимфомы ЦНС, лимфоцитарной лимфомы и Т-клеточной лимфомы. Согласно другому варианту осуществления лимфому, которую лечат соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей



его фармацевтической композицией, выбирают из диффузной смешанно-клеточной лимфомы и первичной эффузионной лимфомы.

[0110] Согласно одному варианту осуществления состояние, которое подвергают лечению соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией представляет собой лейкоз, выбранный из острого миелоидного лейкоза, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфолейкоза. Согласно другому варианту осуществления лейкоз, подвергаемый лечению соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, выбран из острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза и хронического моноцитарного лейкоза.

[0111] Согласно одному варианту осуществления состояние, которое подвергают лечению соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, представляет собой множественную миелому.

[0112] Согласно одному варианту осуществления состояние, которое подвергают лечению соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, представляет собой множественную миелому.

[0113] Согласно одному варианту осуществления состояние, которое лечат соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, представляет собой солидную опухоль, выбранную из рака легкого, рака молочной железы, тройного негативного рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака кости, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака полового члена, солидной опухоли детского возраста, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), ангиогенеза опухоли, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, вызванного окружающей средой, и мутантного рака PTEN.

Согласно другому варианту осуществления солидная опухоль, которую подвергают лечению соединением формулы (I) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией, выбрана из саркоматоидной карциномы, рака желчных путей или рака фатерова соска, немелкоклеточного рака легких, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичника и рака верхних дыхательных путей.

[0114] Согласно еще одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) для применения при лечении воспалительных нарушений и аутоиммунных заболеваний или сверхактивного иммунного ответа. Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) для лечения рассеянного склероза, ревматоидного артрита и отторжения трансплантата.

[0115] Применение указанных выше соединений и их фармацевтически приемлемых производных, солей, таутомеров, сольватов и стереоизомеров, включая в себя их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики связанного с дигидрооротатдегидрогеназой нарушения.

[0116] Применение указанных выше соединений, причем связанное с дигидрооротатдегидрогеназой нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение или состояние, связанное с гиперактивным иммунным ответом.

[0117] Применение указанных выше соединений и их фармацевтически приемлемых производных, солей, таутомеров, сольватов и стереоизомеров, включая в себя их смеси, во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики иммунорегуляторной патологии.

[0118] Применение указанных выше соединений, причем иммунорегуляторная патология представляет собой рассеянный склероз или ревматоидный артрит.

[0119] Применение вышеуказанных соединений для приготовления лекарственного средства для лечения и профилактики раковых заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника или ревматоидного артрита.

[0120] Согласно определенному варианту осуществления в настоящем раскрытии предусмотрено соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) для применения при лечении аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая в себя системную красную волчанку, хронический ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа,

воспалительные заболевания кишечника, билиарный цирроз, увеит и другие нарушения, такие как болезни Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, псориаз, аутоиммунный миозит, гранулематоз Вегенера, ихтиоз, офтальмопатия Грейвса, атопический дерматит и бронхиальная астма.

[0122] Предполагается, что термин «заболевания или состояния, для которых указан ингибитор дигидрооротеоксигеназы» включает в себя каждое из вышеперечисленных патологических состояний или их все.

[0123] Хотя возможно, что для применения в терапии соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемые соли можно вводить в виде сырого химического вещества, как правило, активный ингредиент представлен в виде фармацевтической композиции.

[0124] Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами, которые применяются при лечении/профилактике/подавлении или ослаблении заболеваний или состояний, для которых могут быть применимы соединения по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, которые применяются одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. Когда соединение по настоящему изобретению применяется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по настоящему изобретению, также может быть предпочтительной. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают в себя те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов, в дополнение к соединению по настоящему изобретению.

[0125] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена как совместимая с предполагаемым путем введения, который предпочтительно может представлять собой пероральное введение. Например, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены для введения путем ингаляции, такие как аэрозоли или сухие порошки; для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, гели, сиропы, суспензии, эмульсии, эликсиры, растворы, порошки или гранулы; для ректального или вагинального введения, такие как суппозитории; или для парентеральной инъекции (включая в себя внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), такие как стерильный раствор, суспензия или эмульсия.

[0126] Соединения по настоящему изобретению также могут быть захвачены в микрокапсулы, приготовленные, например, способами коацервации или межфазной полимеризацией, например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из поли-(метилметацилата), соответственно, в коллоидной системе доставки лекарственного средства (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсиях. Такие способы раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences 16<sup>th</sup> edition, *Osol, A. Ed.* (1980).

[0127] Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к процессу получения производных 1,4,6-тризамещенного-2-алкил-1H-бензо[d]имидазола формулы (I).

[0128] Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы согласно формуле (I) могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Понятно, что если даны типичные или предпочтительные экспериментальные условия (т.е. температуры реакции, время, моли реагентов, растворители и т.д.), другие экспериментальные условия также могут использоваться, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в настоящей области техники с использованием рутинных процедур оптимизации. Кроме того, используя подробно описанные процедуры, специалист в настоящей области техники может получить дополнительные соединения по настоящему изобретению, заявленные в настоящем документе. Все температуры приведены в градусах Цельсия (°C), если не указано иное.

[0129] Согласно дополнительному аспекту соединения по настоящему изобретению также может содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или нескольких атомах, которые составляют такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно меченые варианты настоящего изобретения, которые идентичны перечисленным в настоящем изобретении, за исключением того факта, что один или несколько атомов соединения заменены атомом, обладающим атомной массой или массовым числом, отличными от преобладающих атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе для атома. Все изотопы любого указанного конкретного атома или элемента рассматривались в пределах объема соединений по настоящему изобретению и их применения. Приводимые в качестве примера изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как <sup>2</sup>H («D»), <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P,

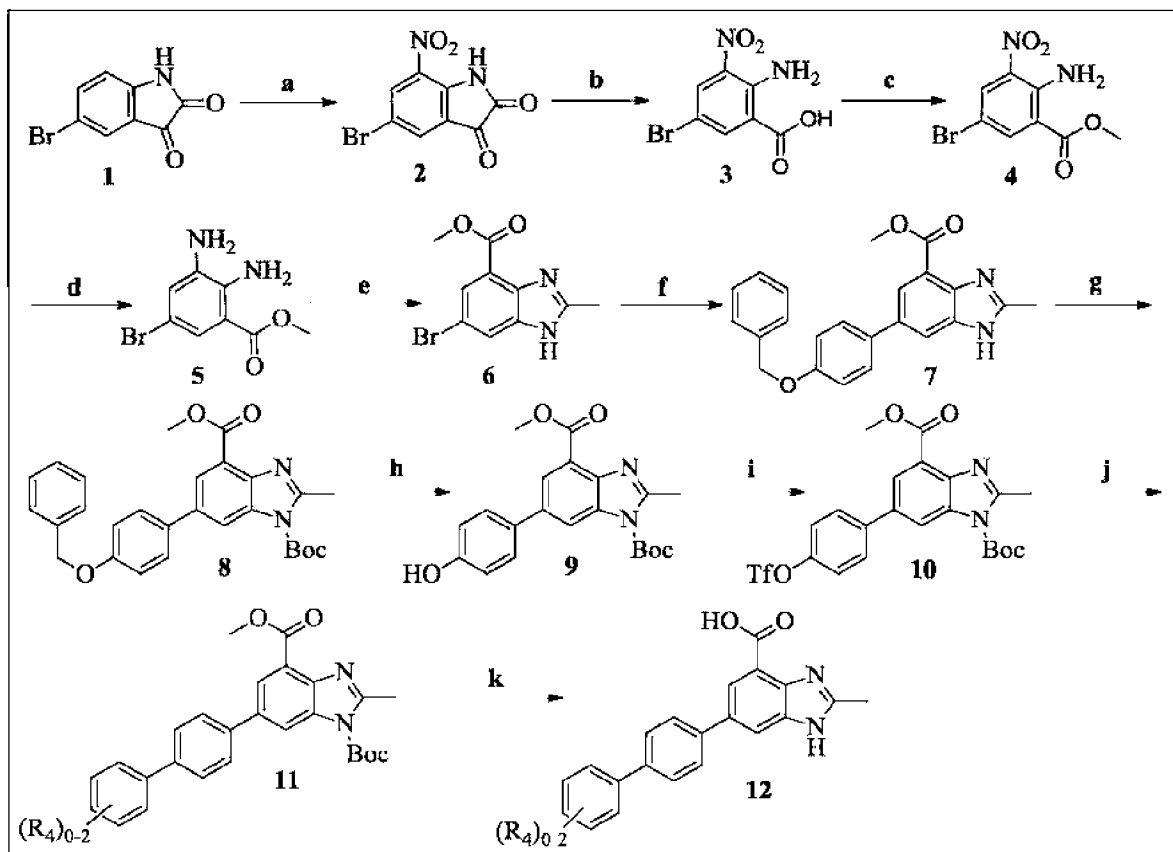
$^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены следующими процедурами, аналогичными раскрытым в схемах и/или в примерах, представленных ниже, путем замещения изотопно меченого реагента не меченым изотопом реагентом.

[0130] Аббревиатуры, используемые во всем описании, могут быть подытожены в настоящем описании ниже со своим конкретным значением.

[0131] AcNH<sub>2</sub> (ацетамид), AcOH (уксусная кислота), ATP (аденозидтрифосфат), BSA (альбумин бычьей сыворотки), Bu<sub>4</sub>NOH (тетрабутиламмония гидроксид), CDI (1,1'-карбонилдиимидазол), CHCl<sub>3</sub> (хлороформ), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат цезия), cHex (циклогексаны), CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (нитрометан), DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]унец-7-ен), DCM (дихлорметан), DIPEA (диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DMSO (диметилсульфоксид), DMF (N,N-диметилформаид), Et<sub>3</sub>N (триэтиламин), EtOAc (этилацетат), EtOH (этанол), FC (флэш-хроматография на силикагеле), г (грамм), HCl (хлорид водорода), HATU (2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)--1,1,3,3-тетраметилурунийгексафторфосфатметанаминий), ч (час), HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат калия), мин (минута), МГц (мегагерц), мл (миллилитр), ммоль (миллимоль), mM (миллимолярный), MeOH (метанол), MgSO<sub>4</sub> (сульфат магния), MS (масс-спектрометрия), NH<sub>4</sub>Cl (хлорид аммония), NH<sub>4</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (карбонат аммония), NaI (йодный натрий), NaH (гидрид натрия), NaHCO<sub>3</sub> (бикарбонат натрия), ЯМР (ядерно-магнитный резонанс), PdCl<sub>2</sub> (дихлорид палладия), PetEther (петролейный эфир), PtO<sub>2</sub> (оксид платины), PBS (фосфатно-буферный солевой раствор), к. т. (комнатная температура), TEA (триэтиламин), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран), tBuOK (трет-бутилат калия), TBME (трет-бутилметилловый эфир), TMSI (триметилсилилийодид), TLC (тонкослойная хроматография), UV (ультрафиолет), Zn (цинковая пыль).

[0132] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способам, применимым для получения соединений формулы (I), которые изложены в примерах ниже и обобщенные в схемах I и II. Специалисту настоящей области техники будет понятно, что схемы I и II могут быть приспособлены для получения соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению. Все символы/переменные определены ранее, если не отмечено иное. Процесс представлен схемами I и II.

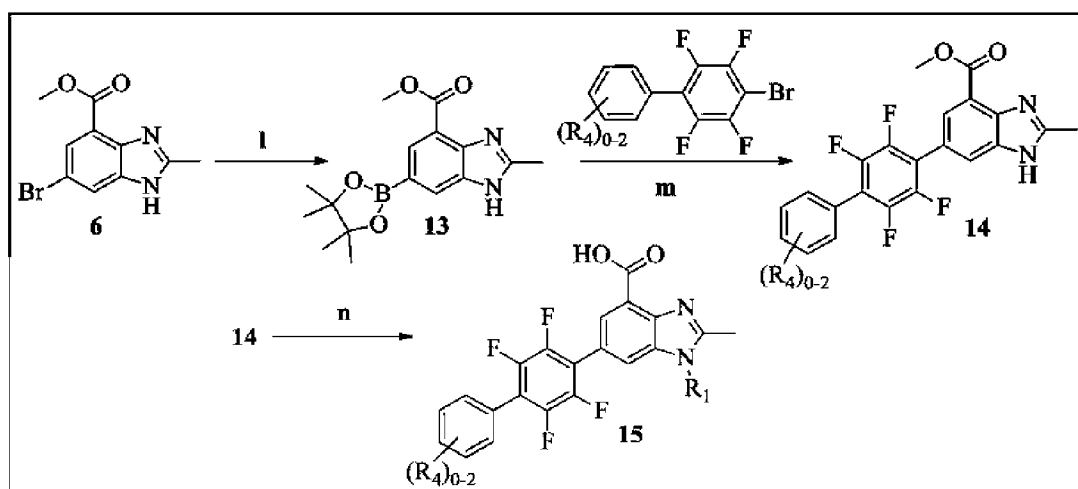
#### Схема-1



[0133] На стадии **a** осуществляли взаимодействие коммерчески доступного 5-бром-1H-индол-2,3-диона с нитрирующей смесью с получением 5-бром-7-нитро-1H-индол-2,3-диона процедурой, описанной в получении №1. На стадии **b** осуществляли взаимодействие 5-бром-7-нитро-1H-индол-2,3-диона с пероксидом водорода с получением 2-амино-5-бром-3-нитробензойной кислоты процедурой, описанной в получении №2, которая дополнительно взаимодействовала с метанолом и конц.  $H_2SO_4$  с получением 2-амино-5-бром-3-нитробензоата процедурой, описанной в получении №3. На стадии **d** 2-амино-5-бром-3-нитробензоат восстанавливали цинковой пылью/хлоридом аммония с получением метил-2,3-диамино-5-бромбензоата процедурой, описанной в получении №4. На стадии **e** метил-2,3-диамино-5-бромбензоат циклизировали с уксусной кислотой с получением метил-6-бром-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата процедурой, описанной в получении №5. На стадии **f** 6-бром-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат соединяли с (4-(бензилокси)фенил)бороновой кислотой с применением соответствующего палладиевого катализатора и процедурой, описанной в получении №6, с получением метил-6-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата. На стадии **g** метил-6-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат защищали Boc ангидридом процедурой, описанной в получении №7, с получением 1-трет-бутил-4-метил-6-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата и дополнительно на стадии **h** его дебензилировали с применением

гидрирования процедурой, описанной в получении № 8, с получением 1-трет-бутил-4-метил-6-(4-гидроксифенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата. На стадии **i** осуществляли взаимодействие 1-трет-бутил-4-метил-6-(4-гидроксифенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата с трифторметансульфовым ангидридом с получением 1-трет-бутил-4-метил-2-метил-6-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата процедурой, описанной в получении №9. На стадии **j** 1-трет-бутил-4-метил-2-метил-6-(4-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат соединяли с подходящими фенилбороновыми кислотами в присутствии палладиевого катализатора с применением общей процедуры #А с получением соединения #11, которое дополнительно подвергали гидролизу при помощи основания процедурой, описанной в общей процедуре #Е, с получением соединений по настоящему изобретению.

### Схема-II



[0134] На стадии **I** метил-6-бром-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат обрабатывали бис(пинаколато)дибороном в присутствии подходящего палладиевого катализатора процедурой, описанной в получении №10, с получением метил-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата, который дополнительно обрабатывали подходящими галогеновыми бифенильными производными в присутствии подходящего палладиевого катализатора процедурой, описанной в общей процедуре **A**, с получением соединения #14. На стадии **n** соединение #14 подвергали гидролизу при помощи основания процедурой, описанной в общей процедуре #Е, с получением соединений по настоящему изобретению.

[0135] Если вышеуказанная группа общих способов синтеза не применима для получения соединений формулы (I) и/или необходимых промежуточных соединений для синтеза соединений формулы (I), следует использовать подходящие способы получения, известные специалисту настоящей области техники. В общем, пути синтеза для любого

отдельного соединения формулы (I) будут зависеть от конкретных заместителей каждой молекулы и от легкой доступности необходимых промежуточных соединений; к тому же такие факторы будут оценены специалистами настоящей области техники.

[0136] Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены совместно с молекулами растворителя кристаллизацией из выпаривания соответствующего растворителя. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формулы (I), которые содержат основной центр, могут быть получены традиционным способом. Например, раствор свободного основания может быть обработан подходящей кислотой, или чистой, или в подходящем растворе, и полученную соль выделяли или фильтрацией, или выпариванием под вакуумом реакционного растворителя. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены аналогичным способом обработкой раствора соединения формулы (I) подходящим основанием. Оба типа солей могут быть образованы или взаимопревращены с применением методик ионообменной смолы.

### **Примеры**

Хотя настоящее изобретение было проиллюстрировано при помощи определенных предшествующих примеров, оно не рассматривалось как ограниченное ними, а скорее настоящее изобретение охватывает характерную область, как было раскрыто в настоящем изобретении выше. Различные модификации и варианты осуществления были проведены без отклонения от их сущности и объема

#### **Общие сведения:**

Данные HPLC, представленные в примерах, описанных ниже, получали следующим образом.

Условие А: колонка Waters Xbridge™ C8 50 мм × 4,6 мм при потоке 2 мл/мин; 8 мин градиента от 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O до 0,07% TFA в CH<sub>3</sub>CN.

Условие В: C18 BDS (4,6×250) мм, SC\244 при потоке 0,7 мл/мин; 10 мин градиент от 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O до CH<sub>3</sub>CN.

Условия препаративной HPLC:

колонка: Zorbax Eclipse XDB C18 PrepHT (150 × 21,2 мм, 5 мк)

Подвижная фаза: (А) 0,01%TFA или 0,1%TFA

(В) ACN или ACN: MeOH (1:1)

Поток: 20 мл/мин

[0137] Данные MS, представленные в примерах, описанных ниже, получали следующим образом: масс-спектр: LC/MS Waters ZMD (ESI) или Waters Acquity SQD



(ESI).

[0138] Данные ЯМР, представленные в примерах, описанных ниже, получали следующим образом: <sup>1</sup>H-ЯМР: Bruker DPX-300 МГц или Bruker DPX 400 МГц.

[0139] Химию микроволнового облучения проводили на одномодовом микроволновом реакторе Emrys™ Optimiser от Personal Chemistry.

[0140] Очистки методом препаративной HPLC проводили при помощи ориентированной на массу системы самоочистения Fractionlynx от Waters, оборудованной Sunfire Prep C18 OBD колонкой 19×100 мм 5 мкм, если не отмечено иное. Все очистки методом HPLC проводили с градиентом ACN/H<sub>2</sub>O или ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (0,1%).

[0141] Соединения по настоящему изобретению называли согласно стандартам, используемым в программе ACD/название партии от «Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.00 Release)». Версия продукта: 7.10 сборка: 15 сентября 2003.

[0142] Процедура для соединений формулы (I) изложена подробно в настоящем описании ниже списка общих процедур, включая общий синтез различных промежуточных соединений, включенных в способ изготовления соединений по настоящему изобретению.

#### **Перечень общих процедур**

**Общая процедура А: реакция Сузуки**

**Общая процедура В: восстановительное аминирование**

**Общая процедура С: окисление сульфидной группой**

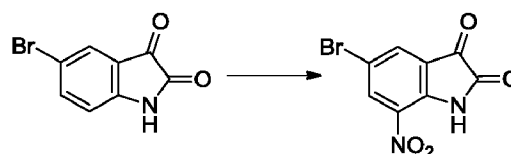
**Общая процедура D: O-алкилирование**

**Общая процедура E: образование кислоты из сложного метилового эфира**

**Общая процедура F: образование амида**

**Общая процедура G: получение соли 2,2,2-трифторуксусной кислоты**

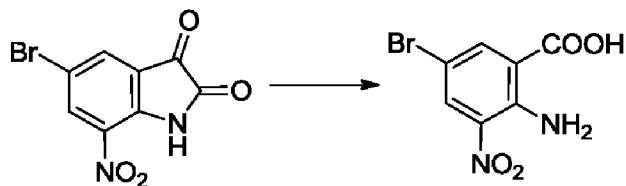
**Получение №1: 5-бром-7-нитро-1H-индол-2,3-дион**



[0143] Перемешиваемый раствор 5-бром-1H-индол-2,3-диона (5 г, 22,1 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (22,5 мл) охлаждали до -5°C и по каплям добавляли конц. азотную кислоту (1,45 мл) в течение 30 мин и продолжали перемешивание при той же температуре в течение 30 мин. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь выливали медленно на дробленый лед. Образованное желтое твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного соединения в виде желтого

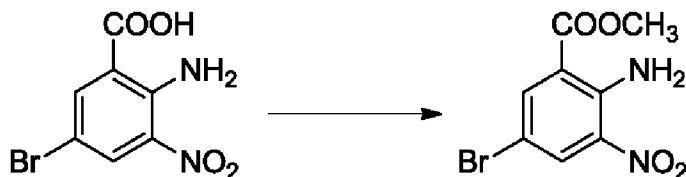
твёрдого вещества (5,5 г, 91,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (s, 1H).

**Получение №2: 2-амино-5-бром-3-нитробензойная кислота**



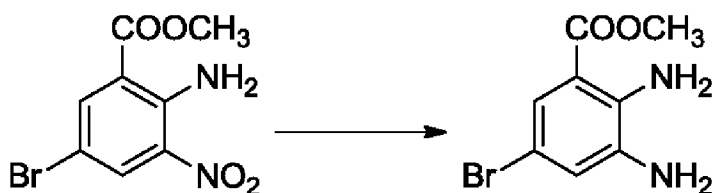
[0144] К перемешиваемому раствору 5-бром-7-нитро-1H-индол-2,3-диона (5,5 г, 20,3 ммоль) в водн. растворе 2 н NaOH (23,2 мл) медленно добавляли 50% раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воде (4,96 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC и реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли лимонной кислотой до значения pH=4. Образованное желтое твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного соединения (5,0 г, 96,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.84 (bs, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

**Получение №3: метиловый сложный эфир 2-амино-5-бром-3-нитробензойной кислоты**



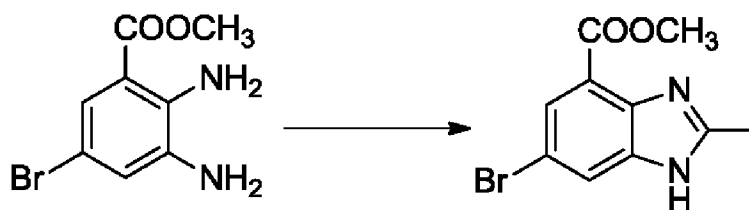
[0145] К перемешиваемому раствору 2-амино-5-бром-3-нитробензойной кислоты (5,0 г, 19,2 ммоль) в метаноле (250 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 мл) в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Метанол дистиллировали под вакуумом и полученный продукт фильтровали и сушили в вакууме. Указанное соединение получали в виде желтого твердого вещества (5,0 г, 96,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.35 (bs, 2H), 8.25 (s, 1H), 3.9 (s, 3H).

**Получение №4: метиловый сложный эфир 2,3-диамино-5-бромбензойной кислоты**



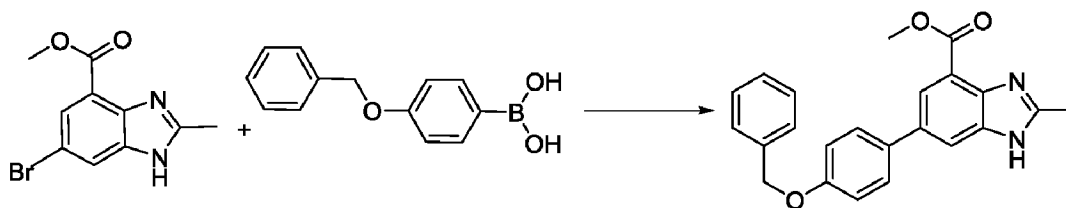
[0146] К перемешиваемому раствору метилового сложного эфира 2-амино-5-бром-3-нитробензойной кислоты (5,0 г, 18,2 ммоль) в THF/воде (300/100 мл) добавляли цинковую пыль (8,12 г, 12,5 ммоль), а затем хлорид аммония (13,25 г, 25,0 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь фильтровали через целит и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения в виде золотистого твердого вещества (3,8 г, 85,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.2 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.4 (bs, 2H), 5.2 (bs, 2H), 3.9 (s, 3H).

**Получение №5: метиловый сложный эфир 6-бром-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты**



[0147] К перемешиваемому раствору метилового сложного эфира 2,3-диамино-5-бромбензойной кислоты (3,8 г, 15,5 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли триэтиламин (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи TLC. Уксусную кислоту дистиллировали полностью при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (3,25 г, 79,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.4 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.6 (s, 3H).

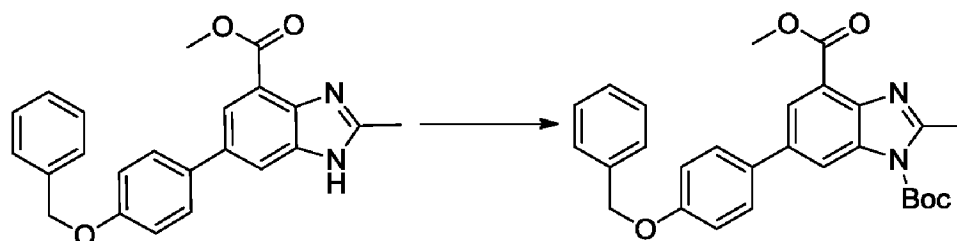
**Получение №6: метиловый сложный эфир 6-(4-бензилоксифенил)-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты**



[0148] Смесь толуола (120 мл) и воды (30 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли карбонат натрия (5,9 г, 55,76 ммоль), а затем метиловый сложный эфир 6-бром-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 18,58 ммоль) и 4-

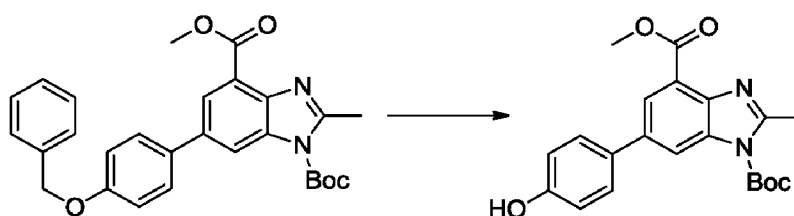
бензилоксифенилбороновую кислоту (4,23 г, 18,58 ммоль), снова дегазировали в течение 15 мин. В конце добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (2,15 г, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 3 ч в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии с применением этилацетата с получением требуемого соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (3,6 г, 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.2 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.64-7.62 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.12-7.10 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.6 (s, 3H).

**Получение №7: 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метиловый сложный эфир 6-(4-бензилоксифенил)-2-метилбензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты**



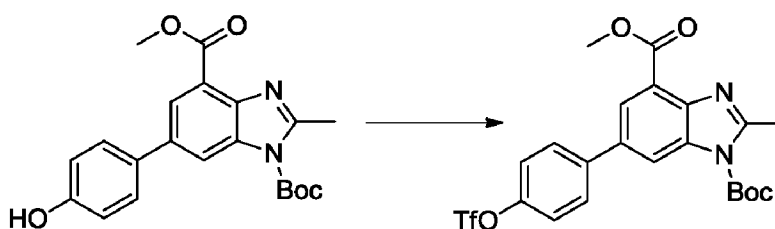
[0149] К перемешиваемому раствору метилового сложного эфира 6-(4-бензилоксифенил)-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты (17,0 г, 45,64 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (13,9 г, 136,94 ммоль) и DMAP (6,16 г, 45,64 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (19,9 г, 91,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После концентрирования досуха полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с применением 50% этилацетата в гексане с получением указанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (20,0 г, 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.33-8.32 (d,  $J=1.2$  Гц, 1H), 8.01-8.00 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.16-7.14 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), ), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 3H) 2.8 (s, 3H), 1.7 (s, 9H).

**Получение №8: 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метиловый сложный эфир 6-(4-гидроксифенил)-2-метилбензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты**



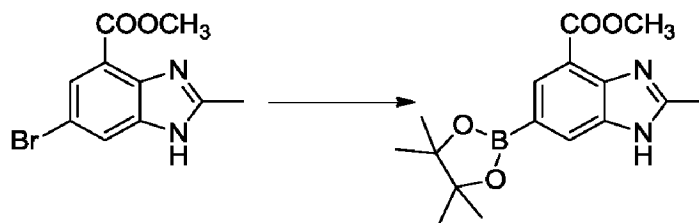
[0150] К перемешиваемому раствору 1-трет-бутиловый сложный эфира 4-метилового сложного эфира 6-(4-бензилоксифенил)-2-метилбензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты (9,0 г, 19,05 ммоль) в метаноле (80 мл) добавляли взвесь Pd/C (0,9 г, 10%) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь гидрировали в течение 12 ч при помощи баллона с водородом. После завершения реакции реакцию смесь затем фильтровали на целите и кек промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (6,5 г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.7 (bs, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.8 (s, 9H).

**Получение №9: 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метилового сложного эфира 2-метил-6-(4-трифторметансульфонилфенил)-бензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты**



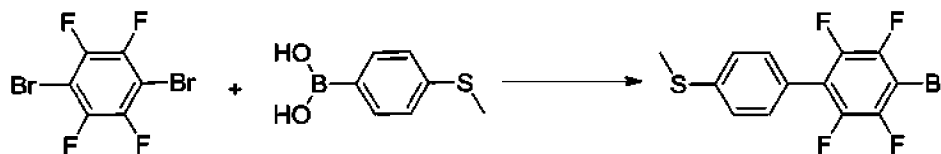
[0151] К перемешиваемому раствору 1-трет-бутилового сложного эфира 4-метилового сложного эфира 6-(4-гидроксифенил)-2-метилбензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты (13,0 г, 33,81 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DIPEA (21,8 г, 169,05 ммоль) и охлаждали до  $-70^\circ\text{C}$ . Трифторуксусный ангидрид (10,49 г, 37,2 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (16,0 г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (d,  $J=1.6$  Гц, 1H), 8.19-8.18 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.74-7.73 (d,  $J=2.0$  Гц, 2H), 7.39-7.37 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 1.8 (s, 9H).

**Получение №10: метиловый сложный эфир 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты**



[0152] Взвесь ацетата калия (3,26 г, 33,3 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли метиловый сложный эфир 6-бром-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты (3 г, 11,1 ммоль), а затем бис(пинаколато)диборон (3,12 г, 12,3 ммоль) и снова дегазировали в течение 15 мин. В конце добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (0,452 г, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. 1,4-Диоксан удаляли под вакуумом и полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением указанного соединения в виде черной масляной жидкости (3 г, неочищенного). Неочищенное соединение использовали сразу на следующей стадии без очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.1 (bs, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 1.4 (s, 12H).

**Получение №11: (4'-бром-2',3',5',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метил)сульфан**



[0153] Смесь толуола (150 мл) и воды (50 мл) дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли карбонат цезия (4,23 г, 12,98 ммоль), а затем 1,4-дибром-2,3,5,6-тетрафторбензол (2,0 г, 6,49 ммоль) и (4-(метилтио)фенил)бороновую кислоту (0,545 г, 3,24 ммоль), снова дегазировали в течение 15 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (0,529 г, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 2 ч в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии с применением 10% этилацетата в гексане с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (0,4 г, 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22-7.40 (m, 4H), 2.6 (s, 3H).

**Общая процедура А: реакция Сузуки****Способ 1:**

[0154] Смесь толуола и воды (смесь 8:2) дегазировали азотом в течение приблизительно 10 - 15 мин, затем добавляли подходящее основание (такое как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , предпочтительно  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), а затем 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метилового сложного эфира 2-метил-6-(4-трифторметансульфонилфенил)-бензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты (1,0 – 3,0 эквив., предпочтительно 1,0 эквив.) и соответствующую бороновую кислоту (1,0 - 3,0 эквив., предпочтительно 1,5 эквивалента). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15 мин и в конце добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (0,001 – 0,010 эквивалента, предпочтительно 0,05 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в атмосфере азота приблизительно 3 ч – 12 ч (предпочтительно приблизительно 4 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в  $\text{EtOAc}$ , промывали последовательно водой и солевым раствором. Органический раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали кристаллизацией или растиранием в порошок из соответствующего растворителя или растворителей или методом препаративной HPLC или флеш-хроматографии.

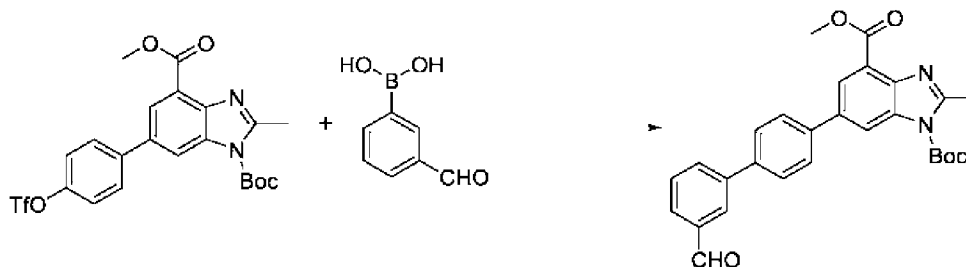
**Способ 2:**

[0155] Смесь толуола и воды (8:2 смесь) дегазировали азотом в течение приблизительно 10 - 15 мин, затем добавляли подходящее основание (такое как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , предпочтительно  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), а затем соответствующее арилгалогенированное соединение (1,0 - 3,0 эквивалента, предпочтительно 1,0 эквивалент) и 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метилового сложного эфира 2-метил-6-(4-трифторметансульфонилфенил)-бензоимидазол-1,4-дикарбоновую кислоту (1,0 – 3,0 эквивалента, предпочтительно 1,5 эквив.). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15 мин и в конце добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (0,001 – 0,010 эквивалента, предпочтительно 0,05 эквивалента). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в атмосфере азота приблизительно 3 ч - 12 ч (предпочтительно приблизительно 4 ч). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в  $\text{EtOAc}$ , промывали последовательно водой и солевым раствором. Органический раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом кристаллизации или растирали в

порошок из соответствующего растворителя или растворителей или методом препаративной HPLC или флеш-хроматографии.

#### Объяснение общей процедуры #А

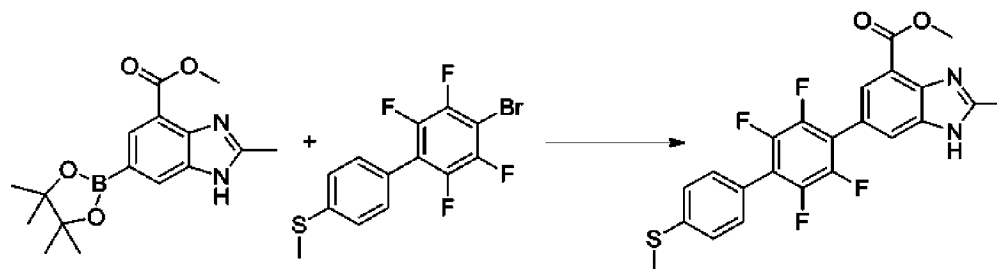
#### Получение №12: Способ 1: 1-(трет-бутил)-4-метил 6-(3'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат



[0156] Смесь толуола (80 мл) и воды (20 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли карбонат натрия (0,927 г, 8,748 ммоль), а затем 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метилового сложного эфира 2-метил-6-(4-трифторметансульфонилокси-фенил)бензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты (1,5 г, 2,916 ммоль) и (3-формилфенил)бороновую кислоту (0,656 г, 4,374 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15 мин. В конце добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (0,119 г, 0,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 3 ч в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали последовательно водой и соевым раствором. Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии с применением 50% этилацетата в гексане с получением требуемого соединения. (0,8 г, 61,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.10 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 6H), 4.0 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 1.8 (s, 9H).

#### Объяснение общей процедуры #А: Способ-2:

#### Получение №13: метил-2-метил-6-(2, 3, 5, 6-тетрафтор-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат





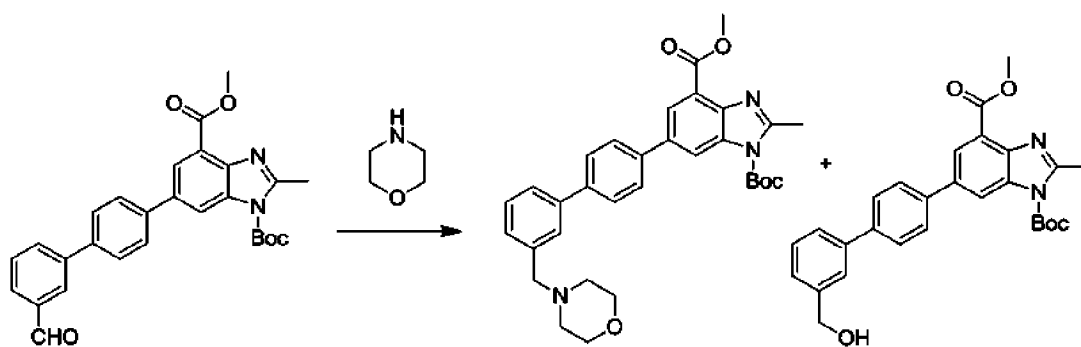
[0157] Смесь толуола (150 мл) и воды (40 мл) дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли карбонат цезия (0,736 г, 4,8 ммоль), а затем (4'-бром-2',3',5',6'-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метил)сульфан (0,4 г, 1,13 ммоль) и метиловый сложный эфир 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты (0,357 г, 1,13 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 15 мин. В конце добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,93 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере азота. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали последовательно водой и солевым раствором. Этилацетатный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии с применением 80% этилацетата в гексане с получением требуемого соединения в виде твердого вещества (0,3 г, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.6 (bs, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 6.77-7.52 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

#### **Общая процедура В: Восстановительное аминирование**

[0158] Смесь соответствующего альдегида и амина в органическом растворителе (таком как DCM, THF, ACN, DMF или диоксан) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 - 4 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли восстановитель триацетоксиборгидрид натрия небольшими порциями. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC и реакционную смесь гасили водн. раствором бикарбоната натрия. Кроме того, ее экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток переносили на следующую стадию без очистки.

#### **Объяснение общей процедуры # В**

**Получение №14: 1-трет-бутиловый сложный эфир 4-метиловый сложный эфир 2-метил-6-(3'-пиперидин-1-илметил-бифенил-4-ил)-бензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты и 1-трет-бутил-4-метил 6-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат**



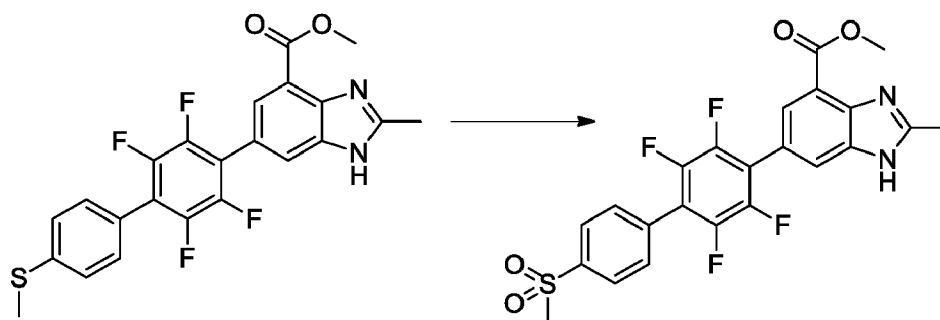
[0159] Раствор 1-трет-бутилового сложного эфира 4-метилового сложного эфира 6-(3'-формилбифенил-4-ил)-2-метилбензоимидазол-1,4-дикарбоновой кислоты (0,35 г, 0,744 ммоль) и пиперидина (0,063 г, 0,744 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,946 г, 4,464 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC и реакционную смесь гасили водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл). Ее экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (0,15 г, 37,4%) переносили на следующую стадию без очистки.

#### Общая процедура С: окисление сульфидной группы

[0160] В колбу, содержащую метилтиосоединение в уксусной кислоте, добавляли вольфрамат натрия (0,1 – 0,05 эквив., предпочтительно 0,05 эквив.), а затем пероксид (такой как пероксид водорода, *мета*-хлорпероксибензойную кислоту, предпочтительно пероксид водорода). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-4 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором сульфита натрия и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток переносили на следующую стадию без очистки.

#### Объяснение общей процедуры #С

**Получение №15: метил-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат**



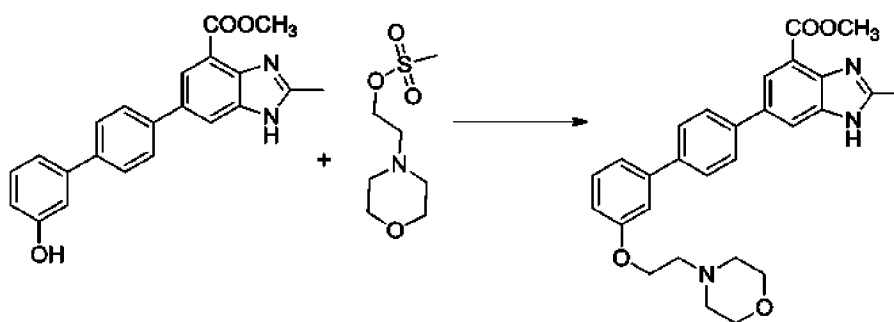
[0161] К перемешиваемому раствору метил-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (0,150 г, 0,32 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли вольфрамат натрия (0,021 г, 0,065 ммоль) и медленно 50% раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воде (0,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь гасили водным раствором сульфита натрия (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  или  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (0,180 г) переносили на следующую стадию без очистки.

#### Общая процедура D: O-алкилирование

[0162] В колбу, содержащую фенольное производное в органическом растворителе (таком как DMF, DCM, THF,  $\text{CHCl}_3$ , предпочтительно DMF), добавляли неорганическое основание, такое как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, (предпочтительно карбонат калия, 1-3 эквивалента). После перемешивания приблизительно 10 мин при комнатной температуре добавляли соответствующее мезильное производное (1,2 эквивалента) и реакционную смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 8-12 ч, предпочтительно 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток переносили на следующую стадию без очистки.

#### Объяснение общей процедуры # D

**Получение №16: 2-метил-6-(3'-(2-морфолиноэтокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновая кислота**

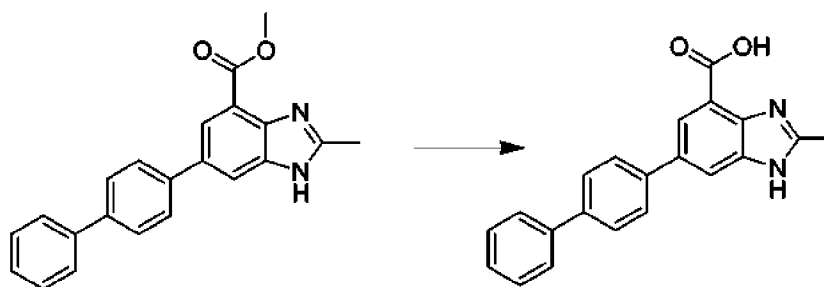


[0163] К раствору метил-6-(3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (0,5 г, 1,09 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (0,45 г, 3,27 ммоль), а затем 2-морфолиноэтилметансульфонат (0,274 г, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C приблизительно 12 ч и выливали в ледяную воду (30 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток (0,4 г) переносили на следующую стадию без очистки.

#### Общая процедура E: образование кислоты из метилового сложного эфира

[0164] В колбу, содержащую соответствующий алкиловый сложный эфир в водном органическом растворителе (таком как THF или метанол), добавляли 1,5 эквивалента водного раствора гидроксида натрия и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. За реакцией наблюдали при помощи TLC. Избыток растворителя удаляли под вакуумом и раствор подкисляли 10% раствором HCl. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением заданного производного карбоновой кислоты. Неочищенное вещество необязательно очищали осаждением, кристаллизацией или растиранием в порошок из соответствующего растворителя или растворителей или методом колоночной хроматографии или методом препаративной HPLC с получением заданного соединения.

#### Объяснение общей процедуры #E: 6-бифенил-4-ил-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновая кислота



[0165] К раствору метилового сложного эфира 6-бифенил-4-ил-2-метил-1H-бензоимидазол-4-карбоновой кислоты (0,650 г, 1,89 ммоль) в смеси THF/вода (24/8 мл) добавляли водный 5 н NaOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным

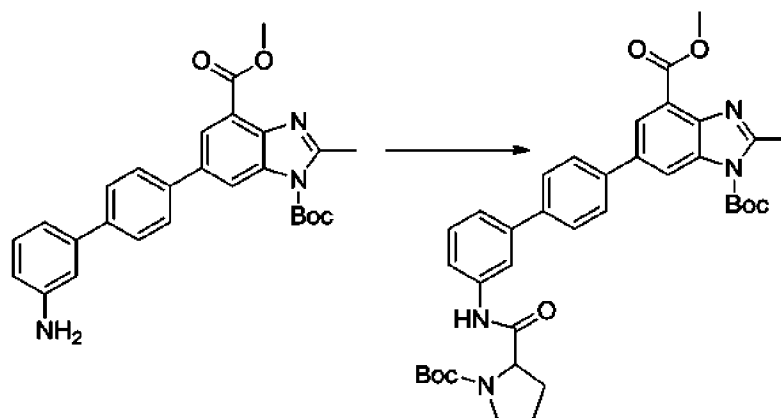
холодильником в течение 8 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи TLC. Реакционную смесь концентрировали и водный слой охлаждали и подкисляли 2 н HCl до значения pH~2. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного соединения в виде твердого вещества кирпичного цвета (0,550 г, 88,7%). Чистота по HPLC: 95,80%, LCMS m/e (M+1): 99,78%.

### Общая процедура F: образование амида

[0166] В колбу, содержащую соответствующее производное карбоновой кислоты (1,0 эквивалент) в органическом растворителе (таком как DMF, DMA или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), добавляли HATU (1,2 эквивалента) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,2 эквивалента). После перемешивания в течение 10 мин при приблизительно 25°C добавляли соответствующий амин (1,2 эквивалента) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 8-12 ч, предпочтительно 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением амидного производного.

### Объяснение общей процедуры F:

**Получение №17: 1-трет-бутил-4-метил 6-(3'-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат**



[0167] В колбу, содержащую 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (0,117 г, 5,4 ммоль) в DMF (10 мл), добавляли HATU (0,311 г, 8,1 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,0 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение 10 мин и добавляли 1-трет-бутил-4-метил-6-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат (0,250 г, 5,4 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при приблизительно 25°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл). Осажденный продукт собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением требуемого соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,230 г, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.81 (bs, 1H), 8.48 (s,

1H), 8.37(s, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.49-7.37 (m, 3H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.95 (m, 3H), 1.75 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

**Общая процедура G: соль бензоимидазолкарбоновой кислоты-2,2,2-трифторуксусной кислоты**

[0168] Неочищенное соединение (полученное из общей процедуры E) может быть очищено методом препаративной HPLC с применением условий.

Колонка: Zorbax Eclipse XDB C18 PrepHT (150 × 21,2 мм, 5 мк).

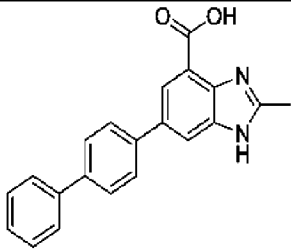
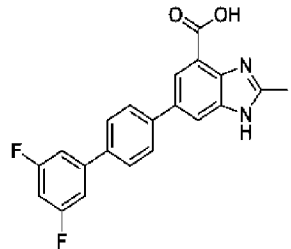
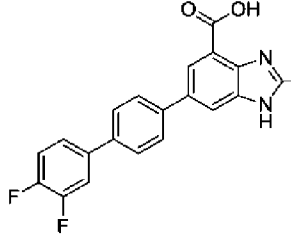
Подвижная фаза: (A) 0,1% TFA. (B) ACN: MeOH (1:1).

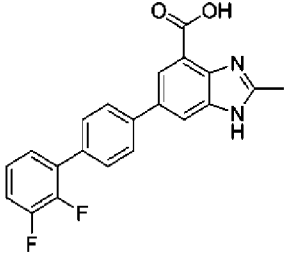
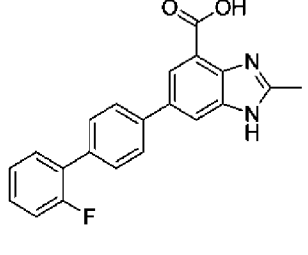
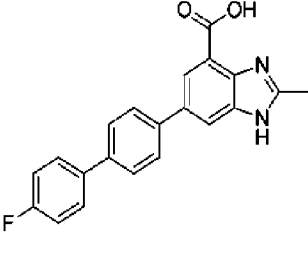
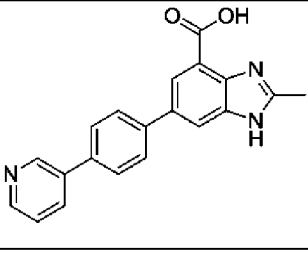
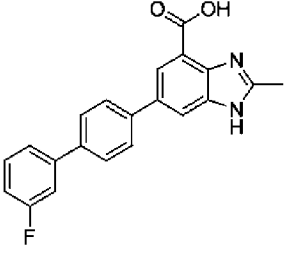
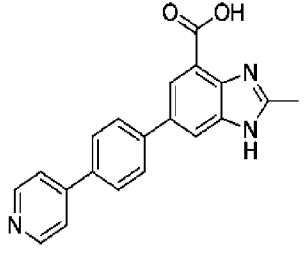
Поток: 20 мл/мин.

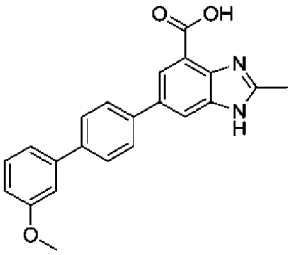
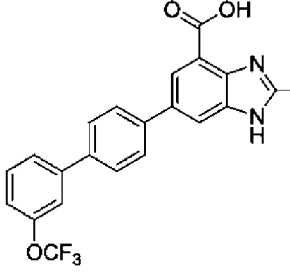
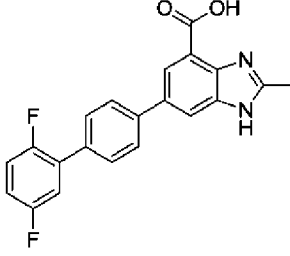
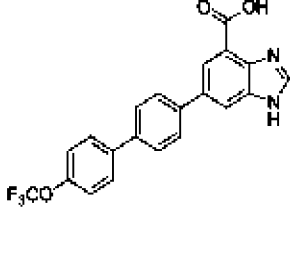
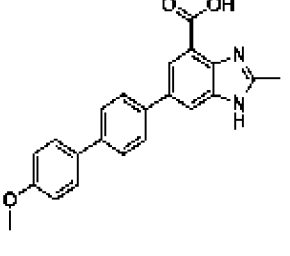
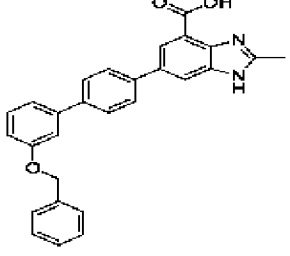
Фракции соединения концентрировали с получением требуемых соединений соли бензоимидазолкарбоновой кислоты-2,2,2-трифторуксусной кислоты.

**Таблица-II**

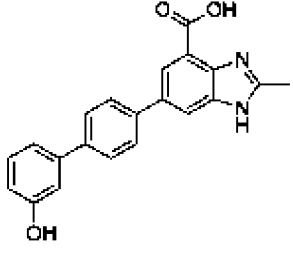
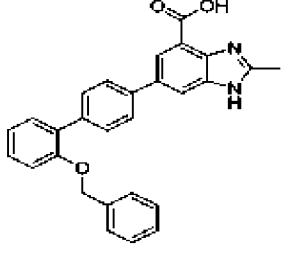
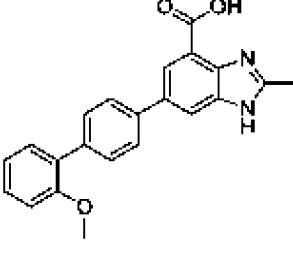
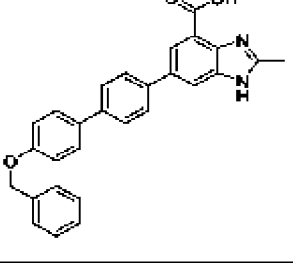
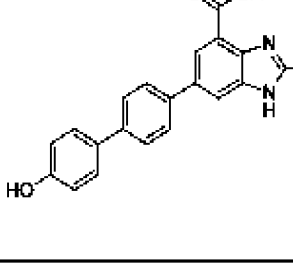
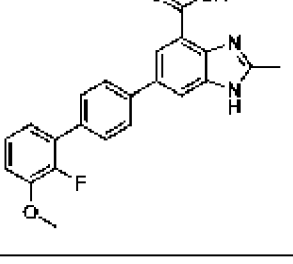
[0169] Следующие примеры получали с применением общих процедур A - G (A-1 (способ-1 и A-2 (способ-2), соответствующие бороновые кислоты/сложные эфиры бороновой кислоты использовали в реакции Сузуки и соответствующие основные амины использовали в восстановительном аминировании).

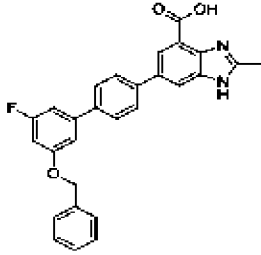
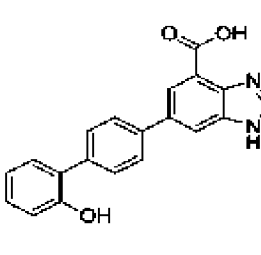
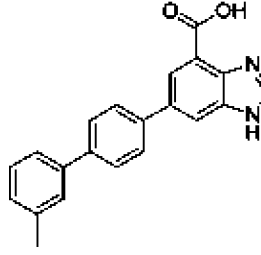
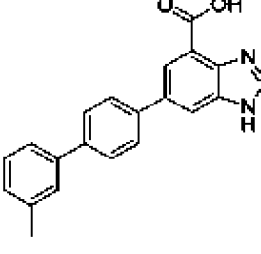
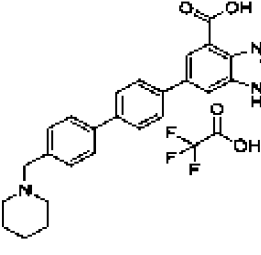
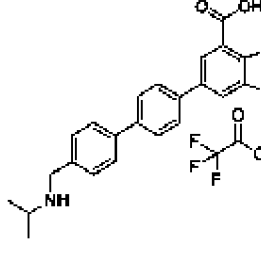
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
1		A-1 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (bs, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 4H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 2.86 (s, 3H). (1H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 328.9 (M+H) <sup>+</sup> .
2		A-1 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (bs, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.84-7.98 (m, 4H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 2.85 (s, 3H). MS m/z = 363 (M-H) <sup>-</sup> .
3		A-1 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (bs, 1H), 8.20-8.36 (m, 2H), 7.80-7.98 (m, 5H), 7.57-7.61 (m, 3H), 2.83 (s, 3H). MS m/z = 362.9 (M-H) <sup>-</sup> .

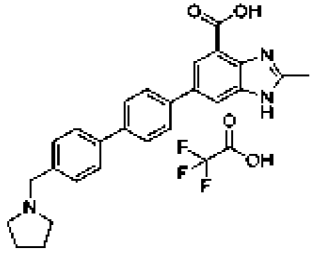
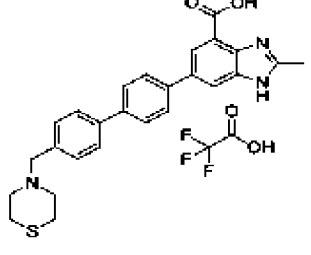
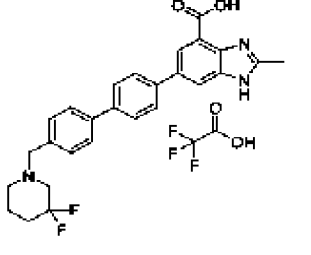
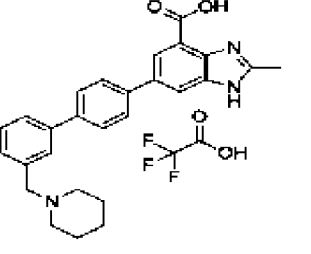
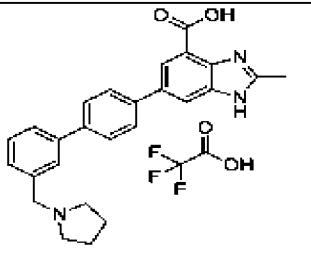
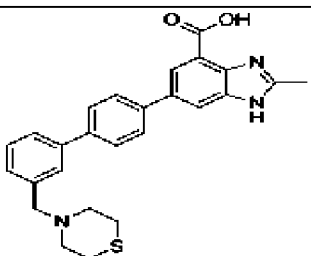
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
4		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 8.22 (d, J=0.9Гц, 2H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.58-7.26 (m, 3H), 2.80 (s, 3H). MS m/z = 365 (M+H) <sup>+</sup>
5		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.90 (d, J=7.8Гц, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.71 (d, J=7.8Гц, 2H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H). MS m/z = 347 (M+H) <sup>+</sup>
6		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (bs, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.20- 7.76 (m, 6H), 7.33 (m, 2H), 2.80 (s, 3H). MS m/z = 347 (M+H) <sup>+</sup>
7		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.8 (d, J=6Гц, 1H), 8.6 (d, J=6Гц, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.0 (m, 4H), 7.85 (m, 2H), 2.87 (s, 3H). MS m/z = 327.8 (M-H) <sup>-</sup>
8		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 8.16-8.24 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 4H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 1H), 2.65 (s, 3H). MS m/z = 346.9 (M+H) <sup>+</sup>
9		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.86 (s, 2H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.00-8.19 (m, 6H), 2.82 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 329.9 (M+H) <sup>+</sup>

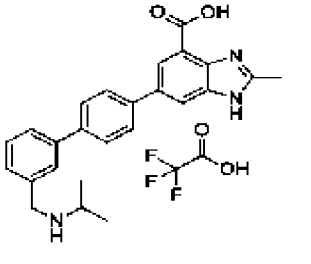
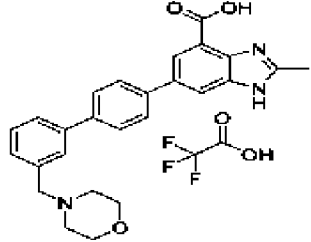
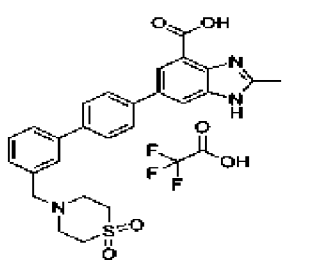
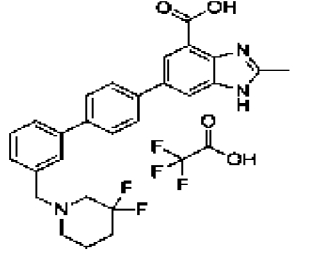
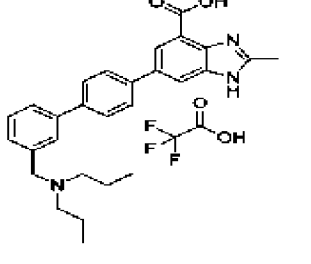
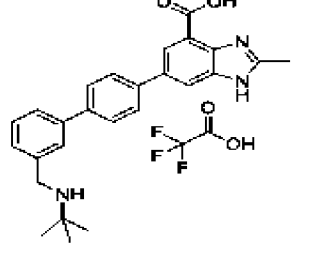
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
10		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.00 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.78-7.90 (m, 4H), 7.22-7.46 (m, 3H), 6.92-7.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS m/z = 358.9 (M+H) <sup>+</sup>
11		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.00 (bs, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.84-7.92 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Гц, 1H), 2.78 (s, 3H). MS m/z = 412.9 (M+H) <sup>+</sup>
12		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.80 (bs, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.29-7.49 (m, 3H), 2.71 (s, 3H). MS m/z = 365 (M+H) <sup>+</sup>
13		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.80 (bs, 1H), 8.18-8.26 (m, 2H), 7.80-7.92 (m, 6H), 7.47-7.50 (m, 2H), 2.73 (s, 3H). MS m/z = 411.3 (M-H) <sup>-</sup>
14		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.20 (bs, 1H), 8.23-8.25 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 4H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).
15		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.0 (bs, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.80-7.90 (m, 4H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.05 (d, 1H), 4.2 (s, 2H), 2.8 (s, 3H). MS m/z = 434.9 (M+H) <sup>+</sup>

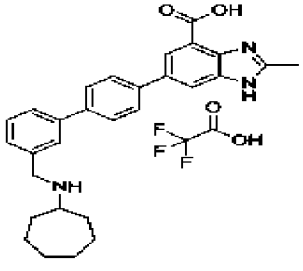
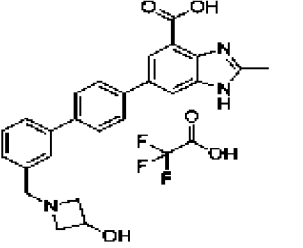
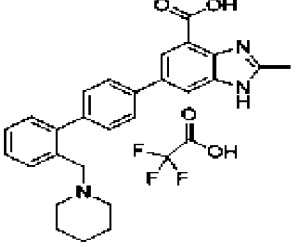
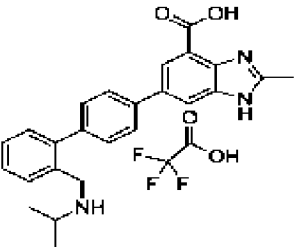
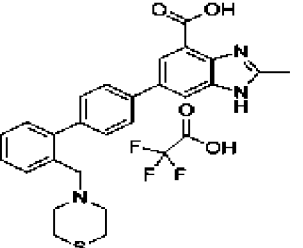
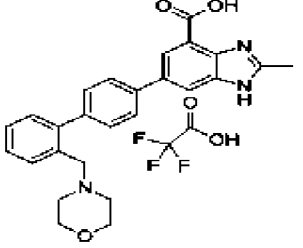


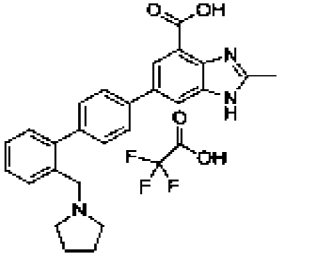
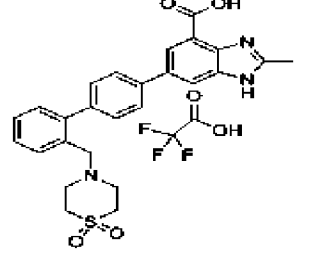
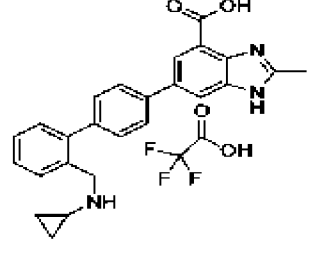
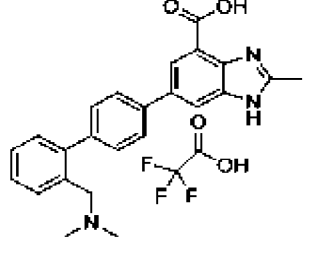
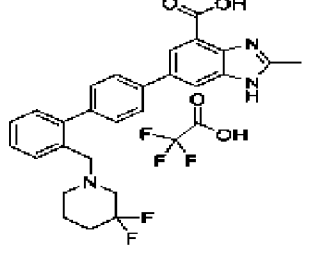
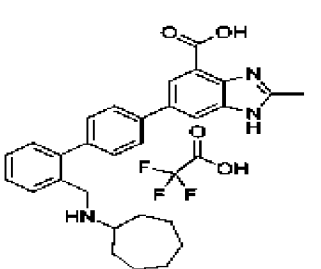
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
16		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.20 (bs, 1H), 9.80 (bs, 1H), 8.21 (bs, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.81 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 2.76 (s, 3H). MS $m/z = 343.2$ (M-H) $^-$
17		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.99 (br.s, 1H), 7.83 (br.s 1H), 7.60-7.79 (m, 5H), 7.19-7.49 (m, 8H), 7.06 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.6 (s, 3H). MS $m/z = 435.1$ (M+H) $^+$
18		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.97 (d, $J=12.9$ , 2H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, $J=6.6$ Гц, 2H), 7.12 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.6 (s, 3H). MS $m/z = 359.1$ (M+H) $^+$
19		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.2 (s, 1H), 7.89 (m, 7H), 7.2 (m, 7H), 5.2 (s, 2H), 2.8 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 435.1$ (M+H) $^+$
20		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm) 9.6 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.5 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.8 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 2.6 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 345.2$ (M+H) $^+$
21		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.2 (d, $J=11.1$ Гц, 2H), 7.8 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.6 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.29 (m, 3H), 3.9 (s, 3H), 2.6 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 377.1$ (M+H) $^+$

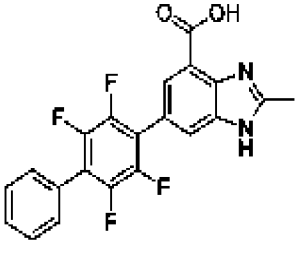
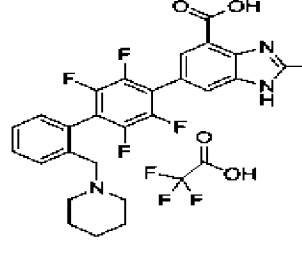
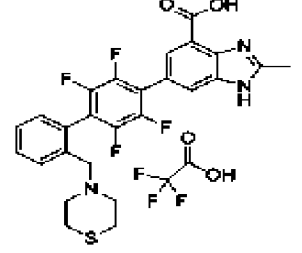
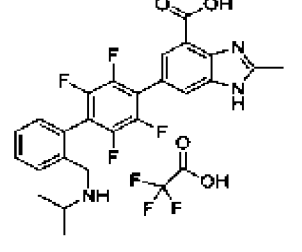
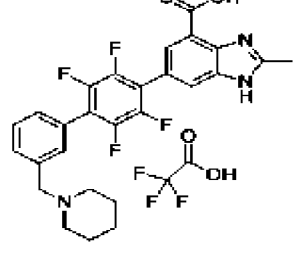
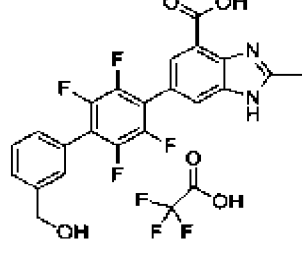
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
22		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.19 (d, $J=4.2\text{Гц}$ , 2H), 7.85 (s, 4H), 7.45 (m, 5H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, $J=10.5\text{Гц}$ , 1H), 5.2 (s, 2H), 2.8 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 453.1$ (M+H) $^+$
23		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.0 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.1\text{Гц}$ , 2H), 7.69-7.71 (d, $J=8.1\text{Гц}$ , 2H), 7.34 (d, $J=7.2\text{Гц}$ , 1H), 7.19 (m, 2Гц, 1H), 7.01 (d, $J=8.1\text{Гц}$ , 1H), 6.90 (m, 1H), 2.8 (s, 3H). MS $m/z = 345.2$ (M+H) $^+$
24		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm) 8.27 (s, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.2 (d, $J=7.2\text{Гц}$ , 1H), 2.8 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 343.1$ (M+H) $^+$
25		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.18 (d, $J=7.5\text{Гц}$ , 2H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Гц}$ , 2H), 7.47 (d, $J=7.5\text{Гц}$ , 2H), 7.28 (m, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 343.1$ (M+H) $^+$
26		А-1, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.00 (bs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.2 (m, 1H). MS $m/z = 426$ (M+H) $^+$
27		А-1, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm) 8.80 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.88 (m, 6H), 7.64 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6\text{Гц}$ , 6H). (3H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS $m/z = 400.1$ (M+H) $^+$

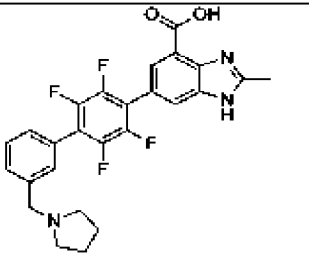
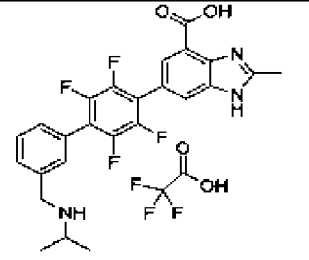
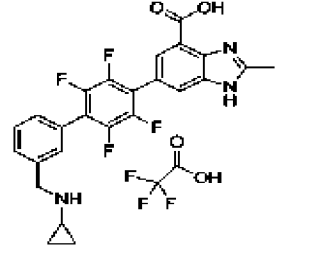
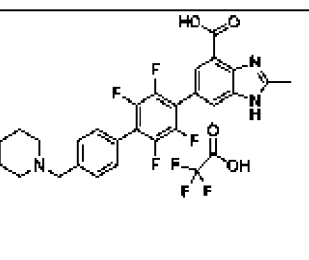
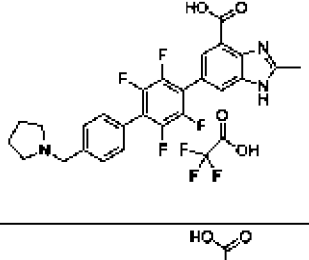
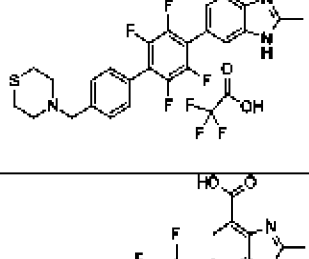
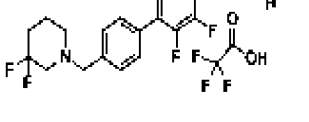
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
28		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.20 (bs, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85-7.95 (m, 8H), 4.40 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.0 (m, 4H). MS m/z = 412.1 (M+H) <sup>+</sup>
29		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.60 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.80 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.65 (s, 3H). MS m/z = 444.1 (M+H) <sup>+</sup>
30		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.80 (bs, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.90 (m, 6H), 7.54 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.0 (m, 3H), 1.60 (m, 3H). MS m/z = 462.1 (M+H) <sup>+</sup>
31		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.60 (bs, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.90 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.40 (m, 1H). MS m/z = 426.2 (M+H) <sup>+</sup>
32		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.40 (bs, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.65 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.80 (m, 4H). MS m/z = 412.0 (M+H) <sup>+</sup>
33		A-1, B и E, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.20 (bs, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.60 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.2-3.4 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (m, 2H). MS m/z = 444.1 (M+H) <sup>+</sup>

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
34		A-1, B и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.80 (bs, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.25 (m, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.25 (m, 6H). MS m/z = 400.1 (M+H) <sup>+</sup>
35		A-1, B и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.40 (bs, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.20 (m, 3H), 7.85 (m, 5H), 7.60 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.20 (m, 8H), 2.80 (s, 3H). MS m/z = 428.1 (M+H) <sup>+</sup>
36		A-1, B, C и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H ЯМР}$ ). MS m/z = 474.1 (M-H) <sup>-</sup>
37		A-1, B и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (m, 4H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H ЯМР}$ ). MS m/z = 462 (M+H) <sup>+</sup>
38		A-1, B и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.60 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.22 (d, J=10.2 Гц, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 0.90 (s, 6H). MS m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup>
39		A-1, B и E, G	$^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.00 (bs, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.55-8.30 (m, 8H), 4.20 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H ЯМР}$ ). MS m/z = 413.9 (M+H) <sup>+</sup>

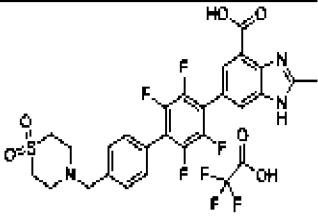
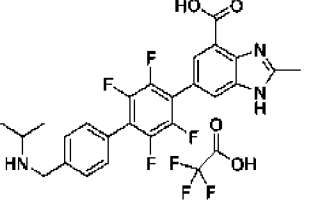
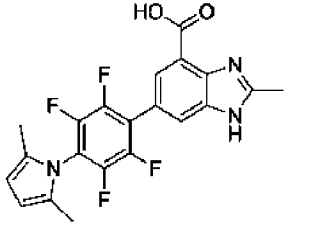
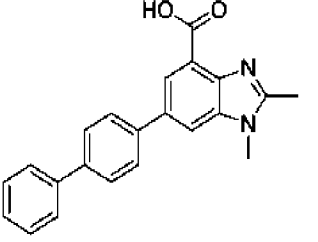
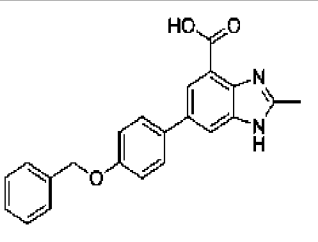
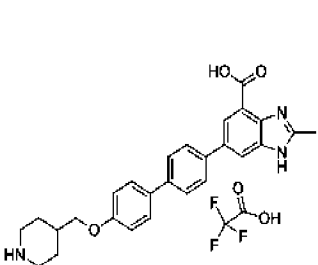
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
40		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.0 (m, 2H), 7.20-7.80 (m, 8H), 4.20 (s, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.42-1.80 (m, 11H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 454.1 (M+H) <sup>+</sup>
41		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.2-8.2 (m, 10H), 4.20 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 414.1 (M+H) <sup>+</sup>
42		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.25 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.45 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.30 (m, 2H). MS m/z = 425.9 (M+H) <sup>+</sup>
43		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.85 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.15-1.13 (d, J=6.0 Гц, 6H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 400.1 (M+H) <sup>+</sup>
44		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.00 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (m, 3H). MS m/z = 444 (M+H) <sup>+</sup>
45		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.20 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 5H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (m, 4H). MS m/z = 428.1 (M+H) <sup>+</sup>

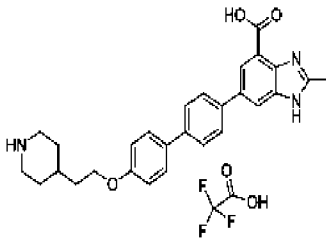
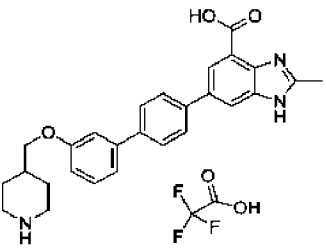
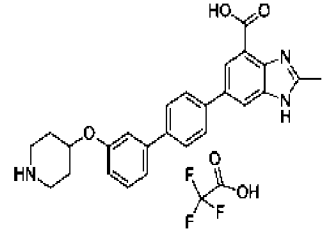
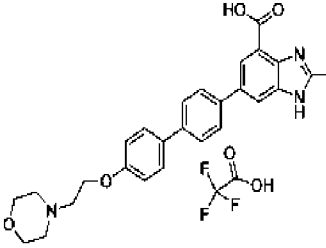
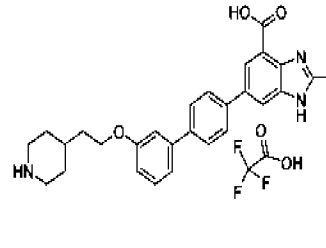
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
46		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.0 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.53 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.80 (m, 4H). MS m/z = 412.2 (M+H) <sup>+</sup>
47		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.83 (m, 7H). MS m/z = 476.1 (M+H) <sup>+</sup>
48		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.60 (bs, 1H), 9.17 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.53 (m, 6H), 4.27 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.71 (m, 4H). MS m/z = 396.1 (M-H) <sup>-</sup>
49		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.20 (bs, 1H), 10.80 (bs, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.00 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). MS m/z = 386.1 (M+H) <sup>+</sup>
50		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.3-7.7 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (m, 3H), 1.80 (m, 5H). MS m/z = 462.1 (M+H) <sup>+</sup>
51		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 13.20 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.4-7.9 (m, 7H), 4.20 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 11H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 454.2 (M+H) <sup>+</sup>

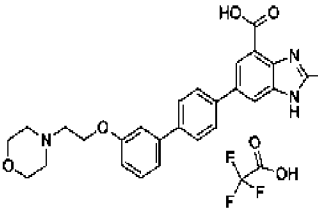
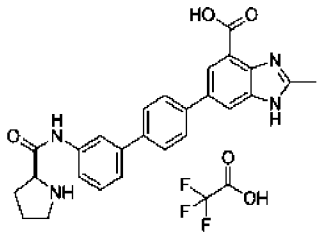
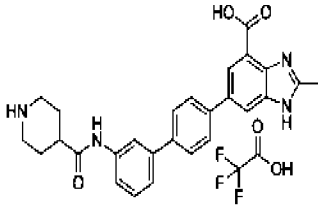
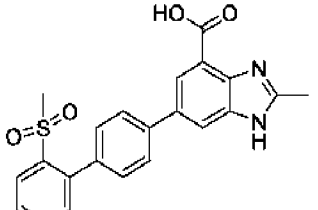
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
52		А-2 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.0 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (m, 5H), 3.0 (s, 3H). MS m/z = 401 (M+H) $^+$
53		А-2, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.0 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.6 (m, 3H), 4.2 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), ), 2.2 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.2 (m, 2H). MS m/z = 496.1 (M-H) $^-$
54		А-2, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, J=6.0Гц, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.45 (d, J=6.0Гц 1H), 4.2 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (m, 7H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS m/z = 516.0 (M+H) $^+$
55		А-2, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.0 (bs, 1H), 8.8 (bs, 2H), 7.5-8.2 (m, 6H), 4.2 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.25 (m, 6H). MS m/z = 472.1 (M+H) $^+$
56		А-2 В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.7 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (m, 4H), 4.4 (s, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.6 (m, 4H), 1.8 (m, 6H). MS m/z = 498.1 (M+H) $^+$
57		А-2, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.4 (m, 4H), 4.6 (s, 2H), 2.8 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS m/z = 431.1 (M+H) $^+$

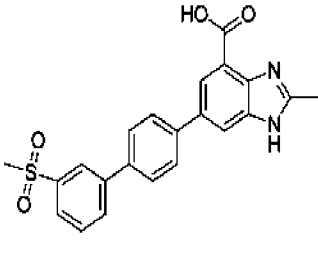
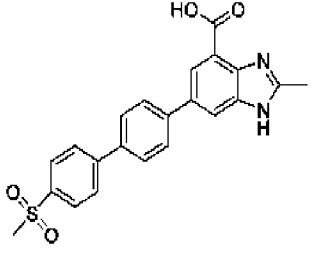
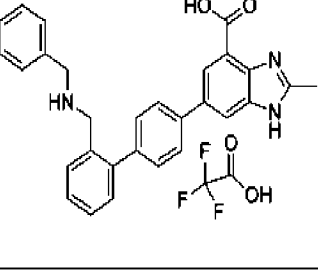
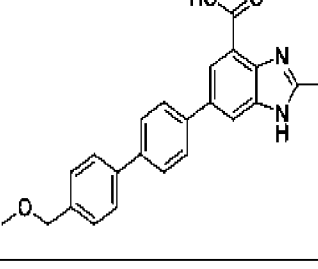
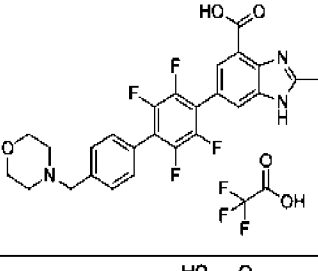
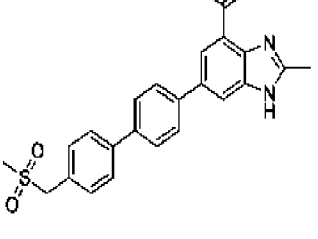
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
58		А-2 В и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 1.8 (m, 4H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 483.9 (M+H) <sup>+</sup>
59		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 4.3 (s, 2H), 3.5 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.43-1.41 (d, J=6.6 Гц, 6H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 471.9 (M+H) <sup>+</sup>
60		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 4.4 (s, 2H), 2.8 (m, 4H), 0.95 (m, 4H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 470.1 (M+H) <sup>+</sup>
61		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.3 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.01-1.70 (m, 6H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 498.1 (M+H) <sup>+</sup>
62		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.1 (bs, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.8 (m, 7H), 1.8 (m, 4H). MS m/z = 482.1 (M-H) <sup>-</sup>
63		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 4.4 (s, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.8 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 515.9 (M+H) <sup>+</sup>
64		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 4.4 (s, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.2 (m, 4H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 534.1 (M+H) <sup>+</sup>

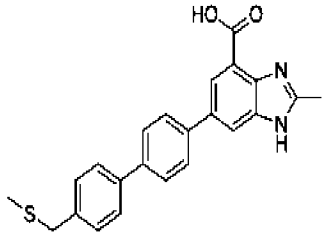
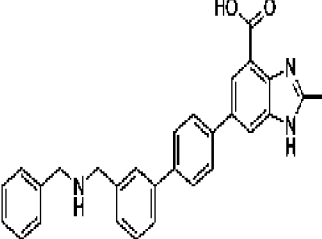
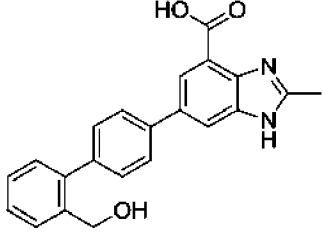
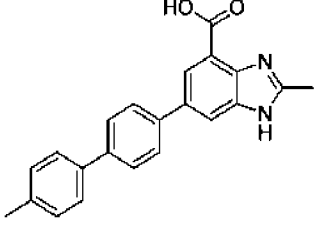
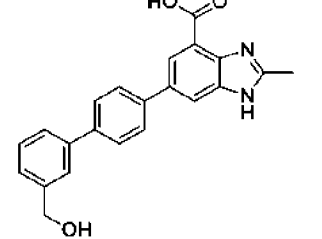
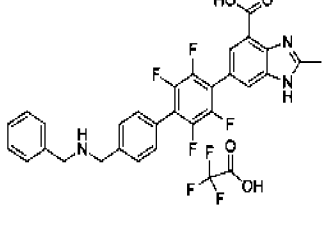


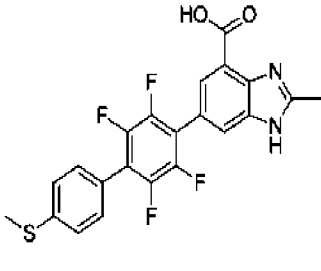
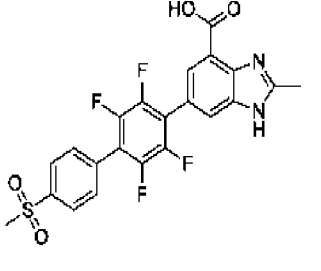
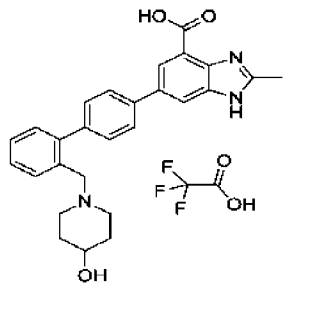
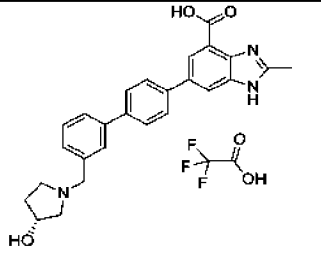
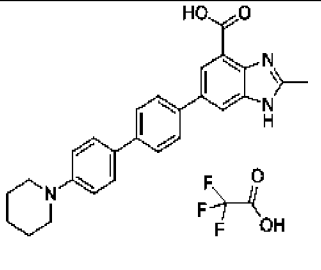
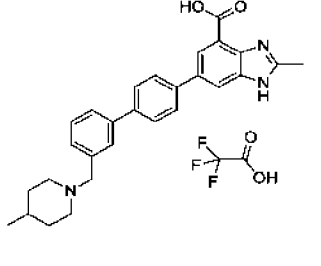
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
65		A-2, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 4.0 (s, 2H), 3.0-3.4 (m, 8H), 2.8 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 548.0 (M+H) <sup>+</sup>
66		A-2, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.5-8.4 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 1.40 (m, 6H). MS m/z = 472.1 (M+H) <sup>+</sup>
67		A-2 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 6.0 (s, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.0 (s, 6H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 418 (M+H) <sup>+</sup>
68		169. A-1 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.4 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99-7.75 (m, 6H), 7.54-7.41 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). MS m/z = 343 (M+H) <sup>+</sup>
69		A-1 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14 (bs, 1H), 8.12-8.10 (d, J=6Гц, 2H), 7.71-7.68 (d, J=9Гц, 2H), 7.49-7.34 (m, 5H), 7.16-7.13 (d, J=8.7Гц, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.76 (s, 3H). MS m/z = 357 (M-H) <sup>-</sup>
70		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.6 (bs, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.17-8.14 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.83-7.67 (m, 6H), 7.08-7.05 (d, J=8.7Гц, 2H), 3.94-3.92 (d, J=6, 2H), 3.49-3.31 (m, 2H), 2.99-2.72 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H). MS m/z = 442. (M+H) <sup>+</sup>

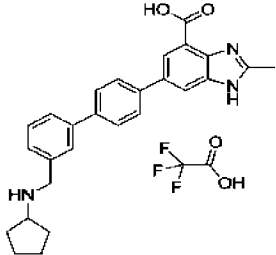
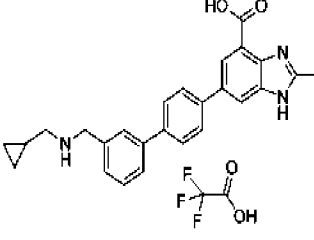
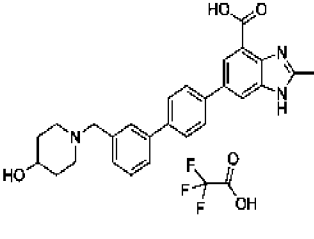
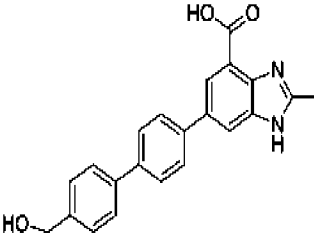
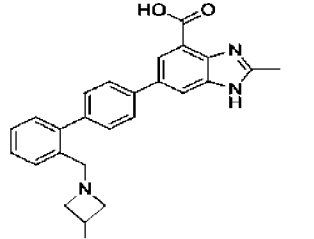
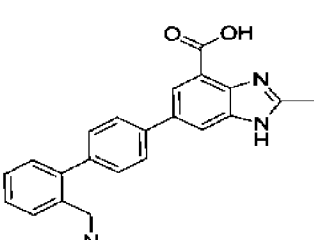
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
71		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.6 (bs, 1H), 8.75(m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.69-7.66 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.07-7.04 (d, J=8.7Гц, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.92-2.81 (q, 2H), 2.72(s, 3H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H). MS m/z = 456 (M+H) <sup>+</sup>
72		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.81 (m, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.27-8.24 (d, J=8.7Гц, 2H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.43-7.26 (m, 3H), 6.98-6.95 (d, J=7.8Гц, 1H), 3.98-3.96 (d, J=6Гц, 2H), 2.98-2.91(m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.57-1.45 (q, 2H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup>
73		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.82 (m, 2H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.88 (m, 2H). MS m/z = 428 (M+H) <sup>+</sup>
74		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.65 (bs, 1H), 8.57(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.8 (m, 2H), 3.79(m, 7H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 3H). MS m/z = 458 (M+H) <sup>+</sup>
75		A-1, D и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.72(m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.38-1.35 (m, 2H).

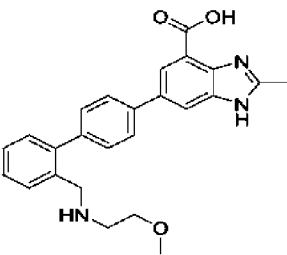
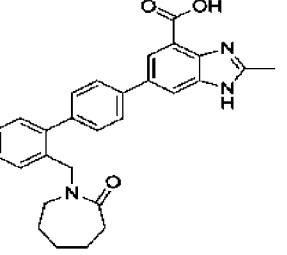
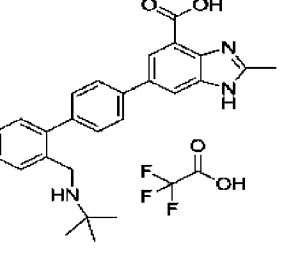
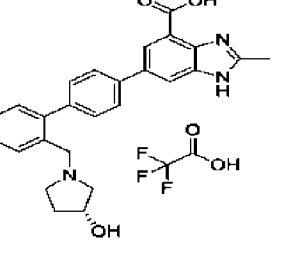
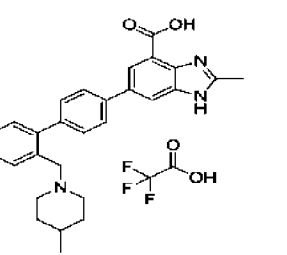
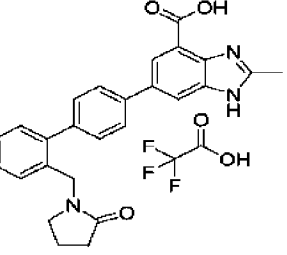
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
			MS m/z = 456 (M+H) <sup>+</sup>
76		A-1 и D, E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.16 (m, 2H), 7.83-7.71(m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.50-3.36 (m, 6H), 2.75-2.72 (m, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 458 (M+H) <sup>+</sup>
77		A-1, F и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9(bs, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.28-8.26 (d, J=6.6Гц, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.80-7.77 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.50-7.47(m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.05-1.92(m, 3H). MS m/z = 441 (M+H) <sup>+</sup>
78		A-1, F и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.40-8.37(m, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.88 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.78-7.75 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.02-2.91 (q, 2H), 2.78(s, 3H), 2.73-2.72(m, 1H), 2.08-1.81(m, 4H). MS m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>
79		A-1, C и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.14-8.12 (d, J=7.5Гц, 1H), 7.86-7.68 (m, 4H), 7.56-7.54 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.48-7.46 (d, J=7.2Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS m/z = 407 (M+H) <sup>+</sup>

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
80		А-1, С и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.42-8.20 (m, 3H), 8.13-8.11(m, 1H), 7.92 (m, 5H), 7.81-7.78 (m, 1H), 3.32(s, 3H), 2.72 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS m/z = 407 (M+H) $^+$
81		А-1, С и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.01 (bs, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 7.93 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H). MS m/z = 407 (M+H) $^+$
82		А-1, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.05-8.04 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.45-7.27 (m, 10H), 3.82-3.79 (d, J=7.2Гц, 4H), 3.16 (s, 2H), 2.58 (s, 3H). MS m/z = 448.2 (M+H) $^+$
83		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.8 (bs, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.93-7.71 (m, 7H), 7.49-7.40 (m, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.75(s, 3H). MS m/z = 371 (M-H) $^-$
84		А-1 В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.6 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.96-3.70 (m, 4H), 3.39-3.17 (m, 4H), 2.74 (s, 3H). MS m/z = 498.1 (M-H) $^-$
85		А-1, С и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.26-8.23 (m, 2H), 7.88-7.78 (m, 6H), 7.55-7.52 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР).MS m/z = 419 (M-H) $^-$

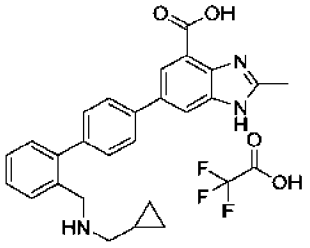
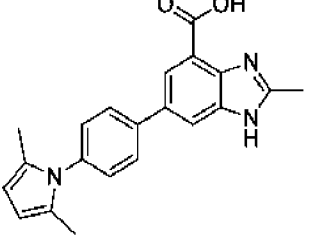
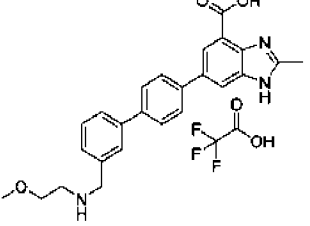
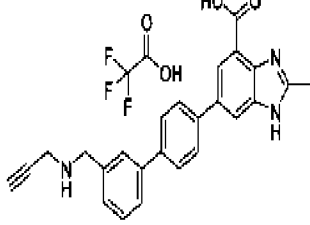
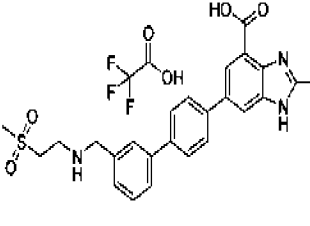
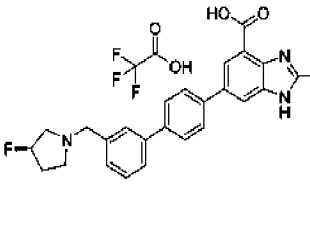
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
86		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.21-8.18 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 7H), 7.44-7.41 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 2H). MS m/z = 389 (M-H) <sup>-</sup>
87		А-1, В и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.4 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.10-7.79 (m, 9H), 7.54-7.43 (m, 7H), 4.22-4.186 (m, 4H), 2.79 (s, 3H). MS m/z = 448.0 (M+H) <sup>+</sup>
88		А-1, В и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.22 (bs, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78-7.75 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.61-7.58 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.1 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). MS m/z = 359.0 (M+H) <sup>+</sup>
89		А-1 и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.2 (bs, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.66-7.63 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.33-7.30 (d, J=8.1 Гц, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS m/z = 341.1 (M+H) <sup>+</sup>
90		А-1, В и Е	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.5 (bs, 1H), 8.2 (m, 2H), 7.9-7.75 (m, 4H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.50-7.4 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 2.7 (s, 3H). MS m/z = 359.1 (M+H) <sup>+</sup>
91		А-1, В и Е, G	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.25-8.05 (m, 2H), 7.75-7.25 (m, 10H), 4.4-4.29 (m, 4H), 2.9 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом $^1\text{H}$ ЯМР). MS m/z = 519.9 (M+H) <sup>+</sup>

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
92		А-2 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.2 (bs, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 4H), 2.9 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). MS m/z = 447.0 (M+H) <sup>+</sup>
93		А-2, С и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.2-8.05 (m, 2H), 8-7.74 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (s, 3H). (2H-Не обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 479.0 (M+H) <sup>+</sup>
94		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.29-8.25 (d, J=11.7Гц, 2H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.56-7.42 (m, 5H), 4.37 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.52 (bs, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (m, 3H), 1.81-1.59 (m, 4H). MS m/z = 442.1 (M+H) <sup>+</sup>
95		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42-8.21 (m, 2H), 7.84-7.56 (m, 8H), 4.57-4.54 (m, 3H), 3.55-3.312 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.34-2.10(m, 3H). (3H-Не обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 428.0 (M+H) <sup>+</sup>
96		А-1 и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.1(bs, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.83-7.66 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 6H). MS m/z = 412 (M+H) <sup>+</sup>
97		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.90-7.52 (m, 8H), 4.37 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 6H), 1.83-1.60 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.90 (s, 3H). MS m/z = 440 (M+H) <sup>+</sup>

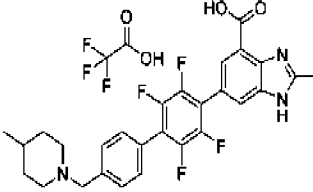
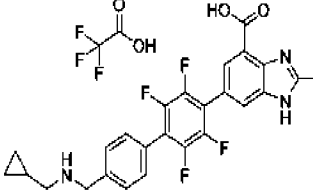
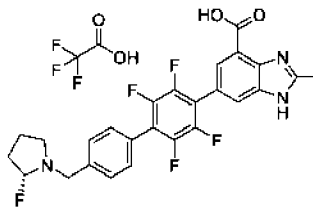
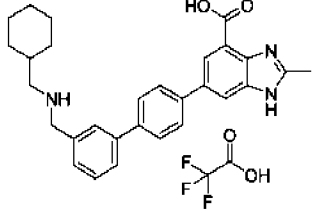
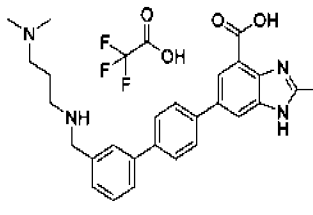
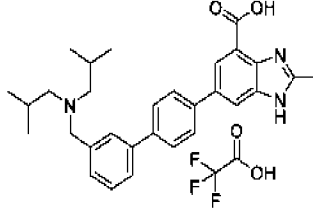
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
98		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.0 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.94-7.80 (m, 6H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 6H). MS m/z = 426 (M+H) <sup>+</sup>
99		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (s, 1H), 9.02 (m, 2H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.92-7.52 (m, 8H), 4.27 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 6H), 1.09 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.38 (m, 1H). MS m/z = 412 (M+H) <sup>+</sup>
100		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.01 (bs, 1H), 9.64 (bs, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 7.91-7.58 (m, 7H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.59 (m, 1H). MS m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup>
101		A-1, B и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.2 (bs, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.9-7.7 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 359 (M+H) <sup>+</sup>
102		A-1, B и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.01 (bs, 1H), 11.48 (bs, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.95-7.80 (m, 3H), 7.60-7.39 (m, 5H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.85 (s, 3H). MS m/z = 414 (M+H) <sup>+</sup>
103		A-1, B и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 10.88 (bs, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.54-7.40 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 4H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.09-0.70 (m, 6H). MS m/z = 442(M+H) <sup>+</sup>

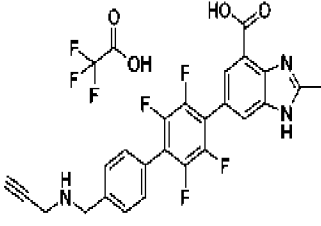
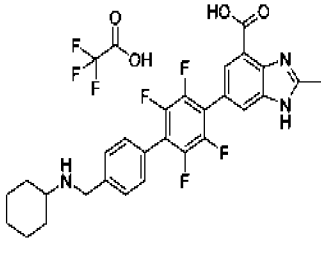
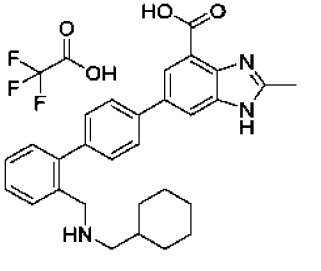
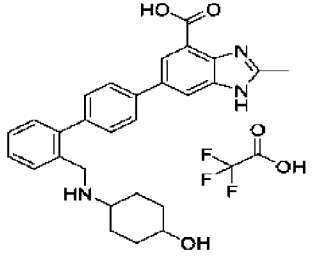
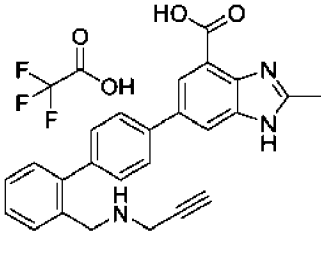
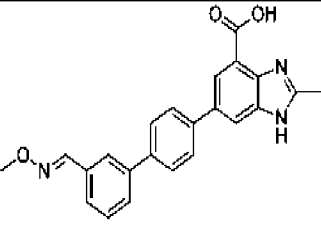
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
104		А-1, В и Е	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 9.69 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.57-7.36 (m, 5H), 4.16 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.81 (s, 3H). MS m/z = 416(M+H) <sup>+</sup>
105		А-1, В и Е	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43-8.20 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 6H), 3.21 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.64-1.43 (m, 8H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> Н ЯМР). MS m/z = 454(M+H) <sup>+</sup>
106		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1Гц, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 4.24 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.22 (s, 9H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> Н ЯМР). MS m/z = 414(M+H) <sup>+</sup>
107		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9(bs, 1H), 8.31-8.23(m, 2H), 7.95-7.41(m, 8H), 4.53-4.29(m, 5H), 3.11-2.77(m, 6H), 1.72(m, 2H). MS m/z = 428(M+H) <sup>+</sup>
108		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 3H), 0.92 (m, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> Н ЯМР). MS m/z = 440(M+H) <sup>+</sup>
109		А-1 и В, Е, G	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.21 (d, J=13.2Гц, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 2H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> Н ЯМР).

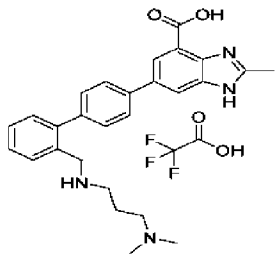
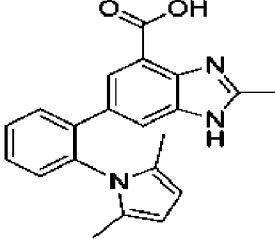
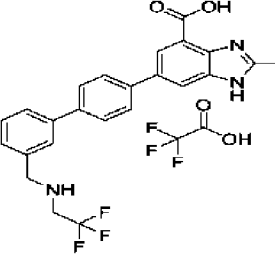
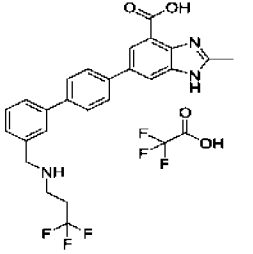
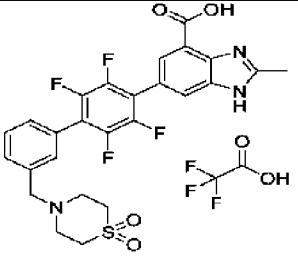
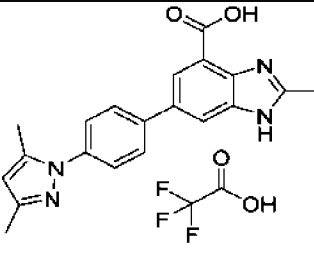


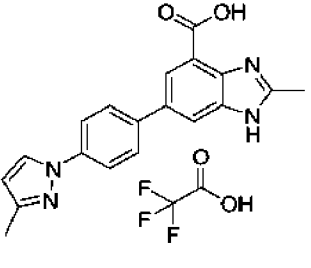
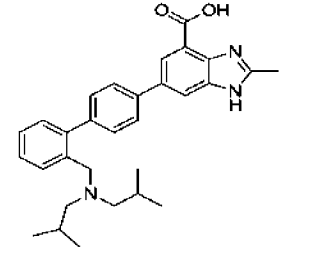
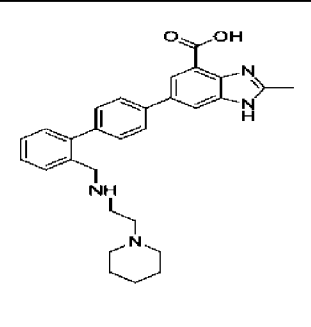
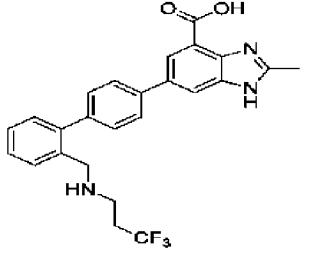
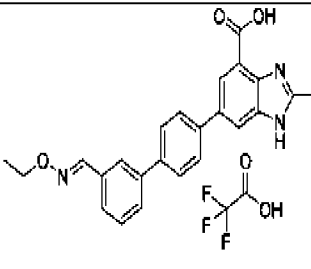
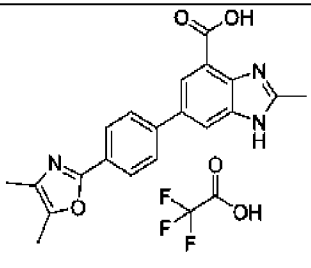
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
			MS m/z = 425.9 (M+H) <sup>+</sup>
110		A-1 и B, E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.27 (d, J=14.8Гц, 2H), 7.91 (d, J=10.4Гц, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.76 (m, 5H), 0.95 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.28 (m, 2H). MS m/z = 412.1 (M+H) <sup>+</sup>
111		A-2 и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.41 (bs, 1H), 12.25 (bs, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.36 (d, J=10.4Гц, 2H), 5.82 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.02 (s, 6H). MS m/z = 346.0 (M+H) <sup>+</sup>
112		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2H), 7.92-7.82 (m, 6H), 7.60 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 416.1 (M+H) <sup>+</sup>
113		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.59 (bs, 1H), 8.21 (d, J=14.8, 2H), 7.91-7.80 (m, 6H), 7.59-7.46 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.70 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 395.9 (M+H) <sup>+</sup>
114		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.95 (bs, 1H), 9.27 (bs, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.94-7.82 (m, 6H), 7.62-7.50 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS m/z = 464.0 (M+H) <sup>+</sup>
115		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 6H), 7.65-7.54 (m, 2H), 5.56-5.38 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.70-3.55 (m, 4H), 2.92 (m, 3H), 2.39 (m, 2H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР).

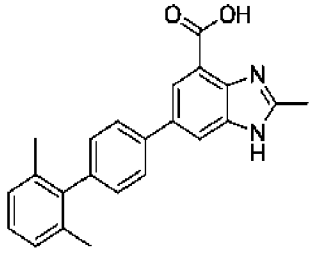
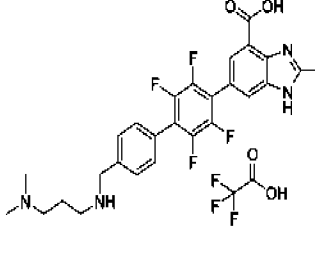
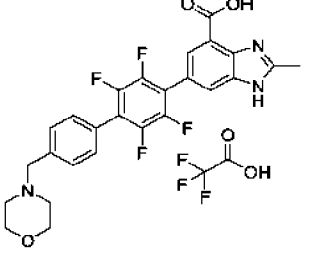
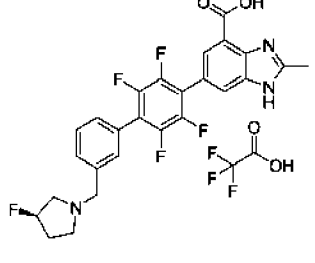
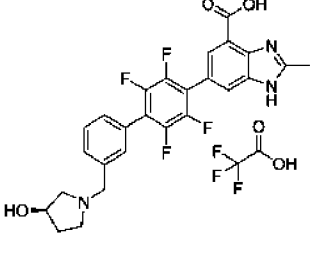
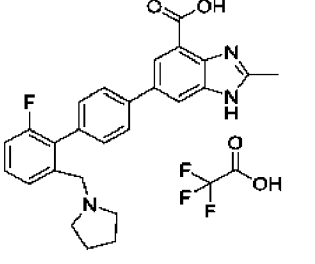


№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
121		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.23 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 1.97-1.92 (m, 3H), 1.46-1.39 (m, 3H), 1.03 (m, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> HЯМР). MS m/z = 512.1 (M+H) <sup>+</sup>
122		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.19 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.45 (m, 2H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 484.1 (M+H) <sup>+</sup>
123		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.26 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 5.58 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.40 (s, 2H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 502.1 (M+H) <sup>+</sup>
124		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 6H), 7.63-7.45 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.96-2.92 (m, 5H), 1.81-1.78 (m, 5H), 1.36-1.04 (m, 6H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 454.1 (M+H) <sup>+</sup>
125		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.9 (bs, 1H), 9.87 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.90-7.81 (m, 5H), 7.59 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 5H), 2.78 -2.50 (m, 8H), 2.03 (m, 2H). MS m/z = 443.1 (M+H) <sup>+</sup>
126		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.8 (bs, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.26 (d, J=9.9Гц, 2H), 7.99 -7.85 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.23-0.94 (m, 12H). MS m/z = 470.0 (M+H) <sup>+</sup>

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
127		A-2, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.15 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.79 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 468.0 (M+H) <sup>+</sup>
128		A-2, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.6 (bs, 1H), 12.6 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.99-7.71 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.2-1.24 (m 7H). MS m/z = 512.0 (M+H) <sup>+</sup>
129		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.78 (m, 2H), 8.25 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.90-7.73 (m, 3H), 7.55-7.40 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 2.75-2.65 (m, 5H), 1.62-1.59(m, 6H), 1.11-0.81(m, 5H). MS m/z = 454.2 (M+H) <sup>+</sup>
130		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.2 (bs, 1H), 9.19 (m, 2H), 8.31 (m, 2H), 7.94 (m, 3H), 7.58-7.40 (m, 5H), 4.13 (s, 2H), 3.392-3.28 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.11 (m, 2H). MS m/z = 456.1 (M+H) <sup>+</sup>
131		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.66-7.45 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.121 (s, 1H), 2.90 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 395.9 (M+H) <sup>+</sup>
132		A-1, B и E	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34-8.22 (m, 3H), 7.96-7.55 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 386.1(M+H) <sup>+</sup>

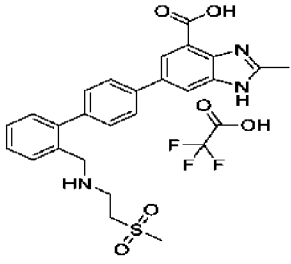
№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
133		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.85(bs, 1H), 9.79 (bs, 1H), 9.13 (bs, 2H), 8.27-8.23 (d, J=13.2Гц, 2H), 7.91-7.88 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 5H), 4.20 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 8H), 1.95-1.92 (m, 2H). MS m/z = 443.2(M+H) <sup>+</sup> .
134		А-2 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 7.73-7.58 (m, 5H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.80 (s, 6H). MS m/z = 346.0(M+H) <sup>+</sup> .
135		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31-8.29 (d, J=5.4Гц, 2H), 7.94-7.85 (m, 5H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 2.82 (s, 3H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 440.1(M+H) <sup>+</sup> .
136		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.30(bs, 2H), 8.31-8.28(d, J=9.9Гц, 2H), 7.95-7.83(m, 6H), 7.62-7.50(m, 2H), 4.33(s, 2H), 3.29(m, 2H), 2.81-2.74(m, 5H). MS m/z = 453.9(M+H) <sup>+</sup> .
137		А-2, В, С и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.76 (s, 3H). MS m/z = 548.0(M+H) <sup>+</sup> .
138		А-2 и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.33-8.29 (d, J=11.1Гц, 2H), 7.93-7.90 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.69-7.66 (d, J=8.4Гц, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.84(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.22(s, 3H). MS m/z = 347.0(M+H) <sup>+</sup> .

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
139		А-2 и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.85 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 7.94-7.84 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS m/z = 332.9(M+H) <sup>+</sup> .
140		А-1, В и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.73-7.50 (m, 6H), 4.64 (s, 2H), 2.84-2.78 (m, 7H), 1.94-1.90 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 12H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 470.2(M+H) <sup>+</sup> .
141		А-1, В и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80(bs, 1H), 9.40-9.30(m, 2H), 8.26-8.22(m, 2H), 7.91-7.88(m, 2H), 7.69-7.68(m, 1H), 7.57-7.42(m, 5H), 4.25(s, 2H), 3.39-3.34(m, 6H), 2.91-2.75(m, 5H), 1.77-1.63(m, 2H), 1.60 (m, 4H). MS m/z= 469.2(M+H) <sup>+</sup> .
142		А-1, В и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.69-7.46 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 454.0(M+H) <sup>+</sup> .
143		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.93-7.50 (m, 8H), 4.24-4.22 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.35-1.30 (t, J=6.9Гц, 3H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 399.9(M+H) <sup>+</sup> .
144		А-2 и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.00 (bs, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.04-7.91 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS m/z = 348.0(M+H) <sup>+</sup> .

№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
145		А-1 и Е	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33-8.31 (d, J=5.1Гц, 2H), 7.90-7.87 (d, J=7.8Гц, 2H), 7.33-7.31 (d, J=6.0Гц, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.03 (s, 6H). (2H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 357.1(M+H) <sup>+</sup> .
146		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ (ppm) 8.27-8.15 (d, J=3.6Гц, 2H), 7.71 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 9H), 2.20 (m, 2H), 1.20-1.15 (t, J=6.0Гц, 2H). (3H-He обнаружено методом <sup>1</sup> H ЯМР). MS m/z = 515.1(M+H) <sup>+</sup> .
147		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.71 (s, 3H). MS m/z = 500.0(M+H) <sup>+</sup> .
148		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 10.80 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 4H), 5.58 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.54 (m, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.73 (s, 3H). MS m/z = 502.0(M+H) <sup>+</sup> .
149		А-2, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 10.50 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 4H), 4.53-4.47 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 3H). MS m/z = 499.9(M+H) <sup>+</sup> .
150		А-1, В и Е, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.80 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 8.28-8.24 (d, J=12.0Гц, 2H), 7.94-7.91 (d, J=6.6Гц, 2H), 7.61-7.49 (m, 5H), 4.30 (s, 2H), 3.61-3.40 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 1.81 (m, 5H). MS m/z = 430.1(M+H) <sup>+</sup> .





№ примера	Структура	Общая процедура	Аналитические данные
156		A-1, B и E, G	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.90 (bs, 1H), 9.20 (m, 2H), 8.27 (d, J=8.7Гц, 2H), 7.90 (d, J=7.5Гц, 2H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS m/z = 464.1(M+H) <sup>+</sup> .

### Измерение ингибирующей ферментативной активности DHODH (анализы *in vitro*)

[0170] Анализ активности DHODH представляет собой сопряженный ферментный анализ, в котором окисление ДНО и последующее восстановление убихинона стехиометрически эквивалентны восстановлению DCIP (2,6-дихлорфенола). Восстановление DCIP сопровождается потерей поглощения при 610 нм.

[0171] Используемые реагенты: L-дигидрооротовая кислота, Sigma, D7128, гидрат натриевой соли 2,6-дихлориндофенола, Sigma, D1878 диметилсульфоксид (DMSO) спектроскопической чистоты, приобретенный у Spectrochem, кат. номер 0704209, В. номер - 3183650, децилубихинон, Sigma, D7911.

Приготовление растворов/реагентов:

Приготовление буфера: 50 mM трис-HCl, 150 mM KCl и pH 8,0, 0,8% тритона.

Исходный раствор L-дигидрооротовой кислоты 20 mM в буфере.

Исходный раствор гидрата натриевой соли 2,6-дихлориндофенола 20 mM в буфере.

Исходный раствор децилубихинона 20 mM в буфере.

DMSO используется как наполнитель.

#### Процедура:

[0172] В лунки 96-луночного планшета добавляли 5 мкл диметилсульфоксида или соединения формулы (I) в растворе DMSO. Соединения формулы (I) измеряли при 10 мкМ.

[0173] Добавляли белок вместе с буфером, так что общий объем, включая в себя DMSO, составлял 87 мкл. Соединение и белок инкубировали в течение получаса при комнатной температуре после смешивания. К вышеуказанному раствору добавляли 5 мкл 20 mM раствора L-дигидрооротовой кислоты, 5 мкл 2 mM раствора децилубихинона и 3 мкл 2 mM раствора гидрата натриевой соли 2,6-дихлориндофенола (общий объем анализа 100 мкл). Смесь перемешивали в течение 2 минут и регистрировали поглощение каждые 10 минут при 610 нм.

**Процент ингибирования рассчитывается следующим образом**

$100 \times \left\{ \frac{\text{Abs}_{610} \text{ для реакции, содержащей соединение} - (\text{Abs}_{610} \text{ для положительного контроля})}{\text{Abs}_{610} \text{ для ферментативной реакции}} - (\text{Abs}_{610} \text{ для положительного контроля}) \right\}$

(Abs<sub>610</sub> для ферментативной реакции) – (Abs<sub>610</sub> для положительного контроля)

Реакция, содержащая соединение, содержит соединение, буфер, фермент и субстраты.

Положительный контроль содержит DMSO, буфер, фермент и субстраты

Реакция без фермента содержит DMSO, буфер и субстраты

Определение IC<sub>50</sub>: готовили 2 мМ исходный раствор DMSO выбранных производных 1,4,6-тризамещенного-2-алкил-1H-бензо[d]имидазола формулы (I) по настоящему изобретению, подлежащих исследованию. Последующие 1/3 разведения делали следующим образом:

S. №	Исходная концентрация соединения в DMSO (мМ)	Концентрация для анализа соединения (мкМ)	Композиция раствора соединения, используемая для анализа
1	2	100	60 мкл 2 мМ
2	0,66667	33	20 мкл 2 мМ + 40 мкл DMSO
3	0,22222	11	20 мкл 0,66667 мМ + 40 мкл DMSO
4	0,07407	3,7	20 мкл 0,22222 мМ + 40 мкл DMSO
5	0,02469	1,2	20 мкл 0,07407 мМ + 40 мкл DMSO
6	0,00823	0,4	20 мкл 0,02469 мМ + 40 мкл DMSO
7	0,00274	0,13	20 мкл 0,00823 мМ + 40 мкл DMSO
8	0,00091	0,0457	20 мкл 0,00274 мМ + 40 мкл DMSO
9	0,00031	0,0152	20 мкл 0,00091 мМ + 40 мкл DMSO
10	0,0001	0,0051	20 мкл 0,00031 мМ + 40 мкл DMSO
11	0,00003	0,00017	20 мкл 0,00010 мМ + 40 мкл DMSO

[0174] 5 мкл каждого исходного раствора соединения формулы (I) (раствор, указанный в столбце 4 таблицы) использовали для каждого анализа по 100 мкл. Следовательно, 5 мкл 2 мМ исходного раствора давали 100 мкл 100 мкМ раствора соединения формулы (I), когда он был дополнен буфером, белком и субстратом. Смотрите также: *Ulrich et al. (2001) Eur. J. Biochem. 268, 1861-1868.*

**Измерение активности пролиферации клеток (клетка Jurkat)**

[0175] Клетки Jurkat представляют собой иммортализованную линию клеток Т-лимфоцитов, которые используют для изучения острого Т-клеточного лейкоза, передачи сигналов Т-клеток и экспрессии различных хемокиновых рецепторов, чувствительных к проникновению вируса, в частности ВИЧ. Клетки Jurkat также применимы в науке из-за их способности производить интерлейкин-2. Однако их основное применение заключается в определении механизма дифференциальной чувствительности рака к лекарственным средствам и радиации.

### **ПРОТОКОЛ**

[0176] Клетки Jurkat культивируют в среде RPMI с 10% FBS и высевают с плотностью 100000 клеток на лунку в 96-луночный планшет. Соединение добавляют в различных концентрациях (как правило, начиная с 10 мкМ с последующим полулогарифмическим разбавлением для получения 8-10 концентраций в сумме). Каждую концентрацию исследуют в трех экземплярах, и концентрацию DMSO поддерживают постоянной на уровне 0,25-0,5%. Затем клетки инкубируют в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при температуре 37°C в течение 72 часов, а затем определяют жизнеспособность клеток с помощью анализа ХТТ. Жизнеспособность клеток представлена как функция концентрации, а EC<sub>50</sub> определяют с помощью программного обеспечения GraphPad Prism

### **ССЫЛКИ**

Roehm, N et al [1991] An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt ХТТ. J. Immunol. Methods 142:257-265.

Реагенты: среда института Розуэлла Парка, (полная среда RPMI-1640) pH-7,4 ± 0,2 (Sigma R6504).

[0177] Диметилсульфоксид (DMSO), спектроскопической чистоты, приобретенный в Spectrochem, (кат. номер 0704209, В. номер – 3183650, МЕМ, кат. номер M0268, Sigma).

[0178] Фетальная бычья сыворотка (кат. номер F9665, Sigma Aldrich). Натриевая соль ХТТ (Sigma, кат. номер X4251). PMS (Sigma, кат. номер 68600).

### **Приготовление растворов/реагентов**

[0179] Среду RPMI дополняли антибиотиками, 10% FBS, пируватом натрия и NEA (не незаменимыми аминокислотами).

[0180] ХТТ – Свежеприготовленный раствор ХТТ готовят в среде для выращивания клеток с конечной концентрацией 1 мг/мл.

[0181] PMS – Исходный раствор готовят с 1-кратным PBS в концентрации 0,383 мг/мл и хранят в аликвотах при температуре -20°C. Раствор ХТТ в количестве 20 мкл/мл добавляли непосредственно перед использованием.

[0182] Исследуемый раствор. Последовательно разбавленные растворы DMSO дополнительно разбавляют средой до 2-кратной требуемой концентрации в лунке.

**Процедура:**

[0183] Культивируют клетки Jurkat в колбах T-25 с плотностью  $0,2 \times 10^6$ /мл за 2-3 дня до дня эксперимента.

[0184] Центрифугируют суспензию T-клеток Jurkat при 1200 об/мин в течение 10 минут и ресуспендируют клетки снова в свежей среде RPMI с 10% FBS. Подсчитывают клетки и разбавляют суспензию до плотности  $2 \times 10^6$  клеток/мл. Высевают 50 мкл этой суспензии в каждую лунку 96-луночного планшета (100000 клеток на лунку). Держат края пластины пустыми, чтобы избежать испарения.

[0185] Серийно разбавляют исходные растворы DMSO соединений для получения различных концентраций для кривой EC50. 50 мкл соединения, разведенного в среде (в лунке требуется 2-кратная концентрация), добавляют в каждую лунку. Концентрация DMSO должна поддерживаться постоянной на уровне 0,25 - 0,5% для всех лунок.

[0186] Как правило, для всех соединений с  $IC_{50} < 1$  мкМ концентрация соединения может начинаться с 10 мкМ с последующими полулогарифмическими разведениями в общей сложности до 8-10 концентраций. Каждая концентрация должна быть исследована в трех экземплярах.

[0187] Включают контроли, такие как клетки без соединения (с той же концентрацией DMSO, что и в лунках с соединениями), и контроль среды, проводят инкубацию 96-луночного планшета в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37°C в течение 72 часов перед определением жизнеспособности клеток с использованием анализа ХТТ.

[0188] Анализ ХТТ: в каждую лунку добавляют 50 мкл 1 мг/мл раствора ХТТ с 20 мкл PMS/мл. Считывают планшеты через 2 часа при 465 нм с использованием спектрофотометра. Считывание ХТТ для среды без клеток используется в качестве фонового считывания.

[0189] Рассчитывают % жизнеспособности клеток, предполагая, что клетки без соединения жизнеспособны на 100%.

[0190] Отображают % жизнеспособности клеток как функцию концентрации и определяют EC50 с использованием программного обеспечения, такого как GraphPad Prism, для построения кривой.

[0191] Соединения подвергали скринингу при концентрации 1 мкМ/10 мкМ, и результаты сведены в таблице ниже вместе с подробностями IC<sub>50</sub> (мкМ) и EC<sub>50</sub> (мкМ) для выбранных примеров. Значения IC<sub>50</sub> (мкМ) и EC<sub>50</sub> (мкМ) соединений приведены в таблице

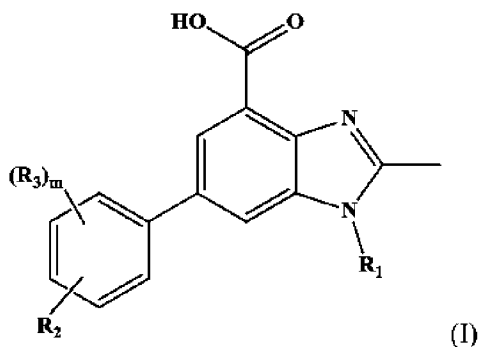
ниже, где «А» относится к значению  $IC_{50}$  (мкМ) в диапазоне от 0,001 до 0,0099 мкМ, «В» относится к значению  $IC_{50}$  (мкМ) в диапазоне от 0,01 до 0,099 мкМ, а «С» относится к значению  $IC_{50}$  (мкМ) более чем 0,1 мкМ.

№ эксп.	$IC_{50}$ DHODH (мкМ)	$EC_{50}$ по пролиферации клеток Jurkat (мкМ)
1	В	0,133
4	С	-
5	В	0,049
10	В	0,032
15	В	-
16	В	-
17	В	-
18	В	0,111
20	В	-
21	В	-
23	В	-
25	А	-
36	В	-
39	В	-
42	В	-
45	В	-
46	А	-

№ эксп.	$IC_{50}$ DHODH (мкМ)	$EC_{50}$ по пролиферации клеток Jurkat (мкМ)
52	А	-
53	А	-
56	А	-
57	А	-
59	В	-
60	А	-
61	А	-
62	В	-
64	А	-
65	А	-
67	А	-
69	А	-
84	В	-
90	В	-
111	А	-
117	А	-
145	В	-
150	А	-

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, гидрат, стереоизомер и смесь изомеров или N-оксид;

где:

R<sub>1</sub> представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой необязательно замещенный C<sub>6</sub>, необязательно замещенный Het или -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Cb', где необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из одного или более вариантов R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой водород, галоген, неразветвленный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или -OR<sub>5</sub>;

R<sub>4</sub> независимо выбран из водорода, галогена, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub>, -C(R<sub>5</sub>)=NOR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Het' и -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> независимо выбран из водорода и неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;

R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -(CO)Het, Cb', Het', -CF<sub>3</sub>, -C≡CR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub> и -OR<sub>5</sub>;

R<sub>7</sub> независимо выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, Cb', Het', -CF<sub>3</sub>, -C≡CR<sub>5</sub>, -N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub> или -S(=O)<sub>x</sub>R<sub>5</sub>;

C<sub>6</sub> и C<sub>6</sub>' независимо представляют собой моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную, ненасыщенную или ароматическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую 3-14 атомов углерода; где C<sub>6</sub> и C<sub>6</sub>' необязательно замещены 'n' вариантами R<sub>7</sub>;

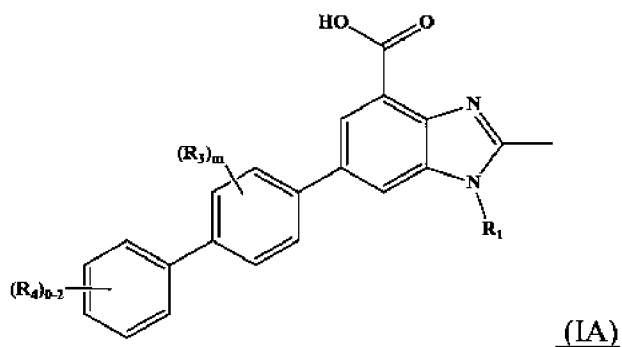
Het и Het' независимо представляют собой 3-14-членную, моноциклическую, конденсированную или не конденсированную бициклическую, насыщенную,

ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере от 1 до 4 гетероатомов или гетерогрупп, выбранных из N, O, S, CO, NH, SO и SO<sub>2</sub>; где Het и Het' необязательно замещены 'n' вариантами R<sub>8</sub>;

R<sub>8</sub> в каждом случае независимо выбран из галогена, гидроксид, оксо и неразветвленного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;

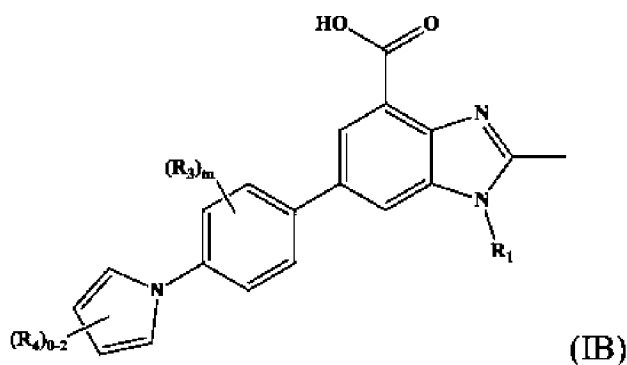
'm' представляет собой 0 - 4; 'n', 'p' и 'q' независимо представляет собой 0 - 3; и 'x' представляет собой 0 - 2.

2. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (IA);



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и 'm' такие же, как определено в п. 1.

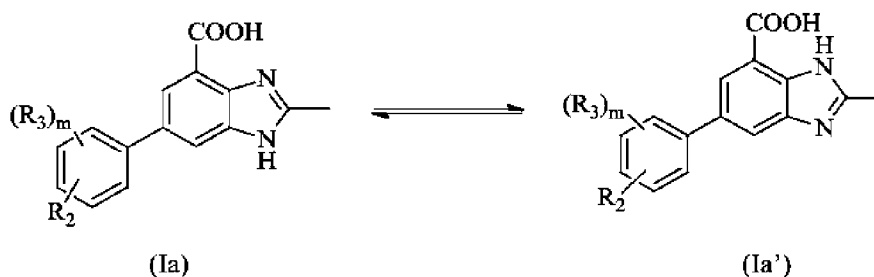
3. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (IB);



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и 'm' такие же, как определено в п. 1.

4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где R<sub>1</sub> представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, в виде всех таутомерных форм формулы (Ia) и (Ia'), если R<sub>1</sub> представляет собой водород



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_2$ ,  $R_3$  и 'm' такие же, как определено в п. 1.

6. Соединение по любому из пп. 1 – 5, где  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный Cb, необязательно замещенный Het или  $-O-(CH_2)_pCb$ , где необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из одного или более вариантов  $R_4$ .

7. Соединение по любому из пп. 1 – 6, где указанный Cb представляет собой необязательно замещенный фенил, причем указанный Het представляет собой необязательно замещенные группы, выбранные из пиррола, пиразола, пиридила и изоксазола, где необязательный заместитель в каждом случае независимо выбран из одного или более вариантов  $R_4$ .

8. Соединение по любому из пп. 1 - 7, где  $R_4$  независимо выбран из водорода, галогена, неразветвленного или разветвленного  $C_1-C_6$  алкила,  $-(CH_2)_pHet'$ ,  $-(CH_2)_pNR_5(CH_2)_qR_6$  и  $-(CH_2)_pO(CH_2)_qR_7$ , где  $R_5$  представляет собой водород и  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляют собой Cb' и Het'.

9. Соединение по любому из пп. 1 - 8, где указанный Cb' представляет собой фенил, циклопропил и Het' означает пиперидин, морфолин, 3-фторпирролидин, тиоморфолин 1,1-диоксид.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9, где  $R_3$  представляет собой водород или галоген, 'm' представляет собой 0, 'n', 'p' и 'q' представляет собой 0 - 3 и 'x' представляет собой 0 - 2.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, причем соединение представляет собой

№ примера	Названия IUPAC
1.	6-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;



2.	6-(3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
3.	6-(3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
4.	6-(2',3'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
5.	6-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
6.	6-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
7.	2-метил-6-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
8.	6-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
9.	2-метил-6-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
10.	6-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
11.	2-метил-6-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
12.	6-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
13.	2-метил-6-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
14.	6-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
15.	6-(3'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
16.	6-(3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
17.	6-(2'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
18.	6-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;

19.	6-(4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
20.	6-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
21.	6-(2'-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
22.	6-(3'-(бензилокси)-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
23.	6-(2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
24.	2-метил-6-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
25.	2-метил-6-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
26.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
27.	6-(4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
28.	2-метил-6-(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
29.	2-метил-6-(4'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
30.	6-(4'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
31.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
32.	2-метил-6-(3'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
33.	2-метил-6-(3'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
34.	6-(3'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
35.	2-метил-6-(3'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

36.	6-(3'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
37.	6-(3'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
38.	6-(3'-((дипропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
39.	6-(3'-((трет-бутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
40.	6-(3'-((циклогептиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
41.	6-(3'-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
42.	2-метил-6-(2'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
43.	6-(2'-(изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
44.	2-метил-6-(2'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
45.	2-метил-6-(2'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
46.	2-метил-6-(2'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
47.	6-(2'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
48.	6-(2'-((циклопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
49.	6-(2'-((диметиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
50.	6-(2'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
51.	6-(2'-((циклогептиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
52.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;

53.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
54.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
55.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
56.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
57.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
58.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
59.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
60.	6-(3'-((циклопропиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
61.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(пиперидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
62.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
63.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(тиоморфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
64.	6-(4'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
65.	6-(4'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

66.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
67.	6-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
68.	6-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
69.	6-(4-(бензилокси)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
70.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-4-илметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
71.	2-метил-6-(4'-(2-(пиперидин-4-ил)этоксид)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
72.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-илметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
73.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-илокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
74.	2-метил-6-(4'-(2-морфолиноэтоксид)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
75.	2-метил-6-(3'-(2-(пиперидин-4-ил)этоксид)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
76.	2-метил-6-(3'-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этоксид)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
77.	(S)-2-метил-6-(3'-(пирролидин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
78.	2-метил-6-(3'-(пиперидин-4-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
79.	2-метил-6-(2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
80.	2-метил-6-(3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
81.	2-метил-6-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

82.	6-(2'-((бензиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
83.	6-(4'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
84.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
85.	2-метил-6-(4'-((метилсульфонил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
86.	2-метил-6-(4'-((метилтио)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
87.	6-(3'-((бензиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
88.	6-(2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
89.	2-метил-6-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
90.	6-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
91.	6-(4'-((бензиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
92.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
93.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
94.	6-(2'-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
95.	(R)-6-(3'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
96.	2-метил-6-(4'-(пиперидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
97.	2-метил-6-(3'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
98.	6-(3'-((циклопентиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

99.	6-(3'-(((циклопропилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
100.	6-(3'-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
101.	6-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
102.	6-(2'-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
103.	6-(2'-((дипропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
104.	6-(2'-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
105.	2-метил-6-(2'-((2-оксоазепан-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
106.	6-(2'-((трет-бутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
107.	(R)-6-(2'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
108.	2-метил-6-(2'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
109.	2-метил-6-(2'-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
110.	6-(2'-(((циклопропилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
111.	6-(4-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
112.	6-(3'-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
113.	2-метил-6-(3'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
114.	2-метил-6-(3'-(((2-(метилсульфонил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
115.	(R)-6-(3'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

116.	2-метил-6-(2'-(((1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
117.	(R)-6-(2'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
118.	6-(2'-((циклогексиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
119.	6-(2'-((циклогексил(метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
120.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((2-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
121.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
122.	6-(4'-(((циклопропилметил)амино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
123.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((2-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
124.	6-(3'-(((циклогексилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
125.	6-(3'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
126.	6-(3'-((диизобутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
127.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
128.	6-(4'-((циклогексиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
129.	6-(2'-(((циклогексилметил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;



130.	6-(2'-(((4-гидроксициклогексил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
131.	2-метил-6-(2'-((проп-2-ин-1-иламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
132.	(Е)-6-(3'-((метоксиимино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
133.	6-(2'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
134.	6-(2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
135.	2-метил-6-(3'-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
136.	2-метил-6-(3'-(((3,3,3-трифторпропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
137.	6-(3'-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
138.	6-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
139.	2-метил-6-(4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
140.	6-(2'-((диизобутиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
141.	2-метил-6-(2'-(((2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
142.	2-метил-6-(2'-(((3,3,3-трифторпропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
143.	(Е)-6-(3'-((этоксиимино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
144.	6-(4-(4,5-диметиллоксазол-2-ил)фенил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
145.	6-(2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;

146.	6-(4'-(((3-(диметиламино)пропил)амино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
147.	2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(морфолинометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
148.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
149.	(R)-2-метил-6-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
150.	6-(2'-фтор-6'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
151.	6-(3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)фенил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту;
152.	2-метил-6-(2'-(((3-морфолинопропил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
153.	6-(2'-(((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
154.	6-(2'-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;
155.	6-(3'-((циклогексиламино)метил)-2,3,5,6-тетрафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту и
156.	2-метил-6-(2'-(((2-(метилсульфонил)этил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту.2,2,2-трифторуксусную кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп. 1 - 10, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, гидрата, стереоизомера и смеси изомеров или N-оксида, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем или их смесями во всех соотношениях.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12 для применения в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики связанного с дигидрооротата дегидрогеназой нарушения.

14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, в которой связанное с дигидрооротата дегидрогеназой нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение или состояние, связанное с сверхактивным иммунным ответом.

15. Применение соединения по любому из пп. 1 - 11 для получения лекарственного средства для лечения и профилактики иммунорегуляторного нарушения.

16. Применение по п. 15, при котором иммунорегуляторное нарушение представляет собой рассеянный склероз или ревматоидный артрит.

17. Применение соединения по любому из пп. 1 - 11 для изготовления лекарственного средства для лечения и профилактики раковых заболеваний, воспалительного заболевания кишечника или ревматоидного артрита.

18. Соединения формулы (I) и родственные им соединения, пригодные для действия в качестве ингибиторов дигидрооротата дегидрогеназы (DHODH или DHOD).