

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026183**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.03.31

(21) Номер заявки
201490759

(22) Дата подачи заявки
2012.10.09

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(31) 1306/KOL/2011

(32) 2011.10.10

(33) IN

(43) 2014.08.29

(86) PCT/FI2012/000040

(87) WO 2013/053983 2013.04.18

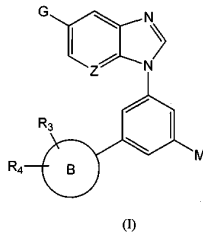
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:
Линнанен Торо, Вольфарт Герд (FI),
Нандури Сринивас, Уджинаматада
Рави, Раджагопалан Сринивасан,
Мукхерджи Субхенду (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005021531
WO-A2-2006060381

(57) В изобретении представлено соединение формулы (I), где R₃, R₄, G, B, M и Z такие, как определены в формуле изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль. Соединение формулы (I) действует в качестве ингибиторов РФРФ и может применяться в лечении состояния, в котором желательно ингибирование РФРФ киназы, такого как рак.



B1

026183

026183

B1

Область техники

Данное изобретение относится к терапевтически активным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые применяют, например, при лечении рака.

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой класс белков (ферментов), которые регулируют множество клеточных функций. Это сопровождается фосфорилированием определенных аминокислот на субстратах белка, что приводит к конформационному переходу субстрата белка. Конформационный переход модулирует активность субстрата или его способность взаимодействовать с другими связывающими партнерами. Тирозинкиназы представляют собой подвид протеинкиназ, который катализирует перенос концевой фосфата аденозинтрифосфата (АТФ) на тирозиновые остатки на белковых субстратах. Человеческий геном содержит около 90 тирозинкиназ и 43 тирозинкиназы, таких как гены, продукты которых регулируют пролиферацию, выживание, дифференциацию, функцию и подвижность клеток.

Тирозинкиназы имеют две разновидности, т. е. рецепторные и нерецепторные тирозинкиназы. Рецепторные тирозинкиназы (например, FGFR) представляют собой трансмембранные белки с лиганд-связывающим внеклеточным доменом и каталитическим внутриклеточным киназным доменом, а нерецепторные тирозинкиназы (например, c-ABL) не имеют трансмембранных доменов и находятся в цитозоле, ядре и на внутренней поверхности клеточной мембраны. Киназные домены всех тирозинкиназ имеют двухдолевую архитектуру, с N-концевой долей, которая связывает АТФ и магний, а С-концевая доля содержит петлю активации и щель между долями, с которой связываются полипептидные субстраты.

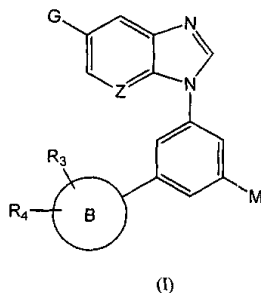
Тирозинкиназы рецептора активируются, когда лиганд связывается с внеклеточным доменом, что вызывает олигомеризацию и аутофосфорилирование рецептора регулирующего тирозина в петле активации киназного домена. Это явление переориентирует важные аминокислотные остатки, тем самым улучшая каталитическую активность фермента.

Фактор роста фибробласта (ФРФ) был признан важным медиатором многих физиологических процессов, таких как миграция, пролиферация, выживание и дифференциация клеток во время развития и ангиогенеза. В настоящее время существует более 25 известных членов семейства ФРФ. Семейство рецепторов фактора роста фибробласта (РФРФ) включает четыре члена, каждый из которых состоит из внеклеточного домена связывания лиганда, одного трансмембранного домена и внутриклеточного домена цитоплазматической протеинтирозинкиназы. При стимулировании ФРФ РФРФ претерпевают димеризацию и трансфосфорилирование. При димеризации РФРФ активирует ряд нисходящих сигнальных путей, таких как пути MAPK и PKB/Akt (Zhou W. et. al. Chemistry & Biology, 2010, 17, 285). Аномальная подача сигналов РФРФ была описана во многих типах опухолей, включая множественную миелому, рак желудка, эндометрия, простаты и молочной железы (Squires M. et. al. Mol. Cancer Ther., September 2011, 10: 1542-1552). ФРФ также играют роль в ангиогенезе опухоли и медируют резистентность к ингибиторам рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2) (Casanovas O. et. al., Cancer Cell, 2005, 8, 299). Следовательно, ФРФ и РФРФ обладают потенциалом инициировать и/или способствовать онкогенезу. Из-за этого сигнальная система ФРФ оказывается привлекательной терапевтической целью в основном из-за того, что терапии, направленные на подачу сигналов РФРФ и/или ФРФ, могут влиять и на клетки опухоли, и на ангиогенез опухоли (Foote K.M. et. al., WO 2009/019518 A1). Следовательно, ФРФ и РФРФ имеют потенциал к инициированию и/или способствованию онкогенезу.

Сущность изобретения

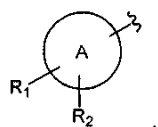
Было обнаружено, что соединения формулы (I) ингибируют или модулируют активность определенных протеинкиназ, более конкретно, протеинтирозинкиназ, в частности, было обнаружено, что соединения формулы (I) являются мощными и селективными ингибиторами РФРФ киназ. Соединения в соответствии с данным изобретением обладают антипролиферативным действием и особенно полезны при лечении рака.

Соединения в соответствии с данным изобретением имеют структуру, представленную формулой (I)



где Z является CH или N;

G является циано или группой формулы



где А является фенильным кольцом или 5-12-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и

R₁ является H, C₁₋₇ алкилом, C₃₋₇ циклоалкилом, C₃₋₇ циклоалкил C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкокси, C₁₋₇ алкилкарбонил, amino, гидрокси, гидрокси C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкиламино C₁₋₇ алкилом, фенил C₁₋₇ алкокси, -NHC(O)-R₂₁, -R₁₂-C(O)-R₁₃, -SO₂-R₁₄ или -E-R₆; и

R₂ является H, галогеном, C₁₋₇ алкилом или оксо;

В является фенилом или 5-12-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R₃ является H, галогеном, C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкокси, циано или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₄ является H, галогеном, C₁₋₇ алкилом или оксо;

М является гидроксильной группой, C₁₋₇ алкилом или -NHR₅;

R₅ является H, -C(O)R₇, -SO₂R₈, -C(O)-D-R₉ или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₆ является необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₇ является C₁₋₇ алкилом, C₂₋₇ алкенилом, C₃₋₇ циклоалкилом, C₁₋₇ алкокси, C₁₋₇ алкокси C₁₋₇ алкилом, карбокси C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкоксикарбонил C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкиламино C₁₋₇ алкилом, -NH-R₁₀ или -NH-X₁-R₁₁;

R₈ является C₁₋₇ алкилом, C₂₋₇ алкенилом, C₃₋₇ циклоалкилом, гидрокси C₁₋₇ алкилом, -NR₁₈R₁₉, -NH-X₂-R₂₀, фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₉ является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁₀ является C₁₋₇ алкилом или C₃₋₇ циклоалкилом;

R₁₁ является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R₁₂ и R₂₁ являются C₁₋₇ алкилом;

R₁₃ является C₁₋₇ алкокси, amino или гидрокси;

R₁₄ является C₁₋₇ алкилом или C₃₋₇ циклоалкилом;

R₁₈ и R₁₉ являются независимо H, C₁₋₇ алкилом или C₃₋₇ циклоалкилом;

R₂₀ является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

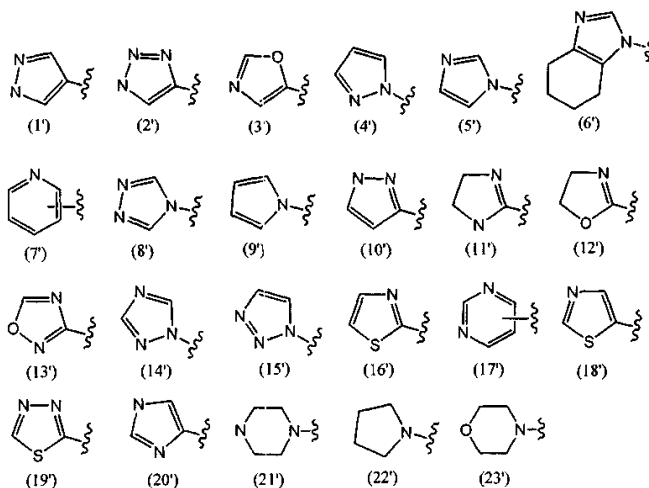
E является связью или C₁₋₇ алкилом;

D является связью или C₁₋₇ алкилом;

X₁ и X₂ независимо являются связью или C₁₋₇ алкилом;

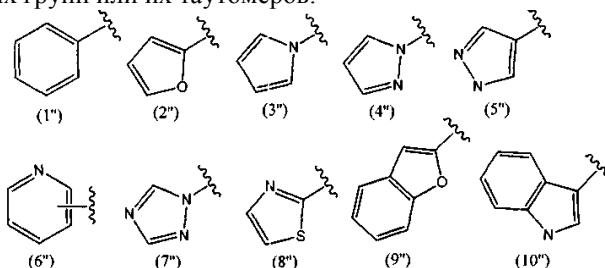
где замещающая группа в каждом случае независимо выбрана из 1-3 заместителей, выбранных из галогена, C₁₋₇-алкила, галоC₁₋₇-алкила, гидрокси, amino, C₁₋₇-алкокси и метилсульфонила; и их фармацевтически приемлемые соли.

Один класс предпочтительных соединений включает соединения формулы (I), где кольцом А является одна из следующих групп или их таутомеров:



и R_1 и R_2 , такие, как определены выше, присоединены к указанным выше кольцам А.

Другой класс предпочтительных соединений включает соединения формулы (I), где кольцом В является любая из следующих групп или их таутомеров:

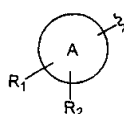


и R_3 и R_4 , такие, как определены выше, присоединены к указанным выше кольцам В.

Другой класс предпочтительных соединений включает соединения формулы (I), где Z является CH.

Другой класс предпочтительных соединений включает соединения формулы (I), где Z является N.

Подкласс указанных выше предпочтительных классов включает соединения, где G является группой формулы



где А является кольцом формулы (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (10'), (12'), (14'), (16') или (20');

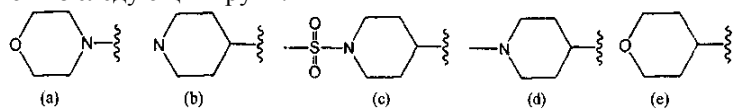
R_1 является H, C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкокси, гидроксид C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкиламино, C_{1-7} алкилом или -E- R_6 ;

R_2 является H;

В является кольцом формулы (1''), (2''), (3''), (4'') или (6'');

Е является связью или C_{1-7} алкилом;

R_6 является одной из следующих групп:

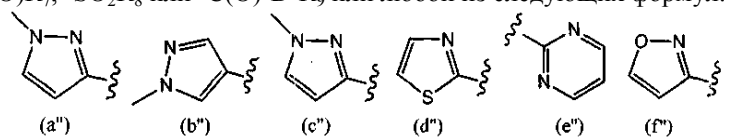


R_3 является H, галогеном, C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкокси или циано;

R_4 является H или галогеном;

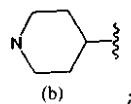
М является -NHR₅;

R_5 является -C(O) R_7 , -SO₂ R_8 или -C(O)-D- R_9 или любой из следующих формул:

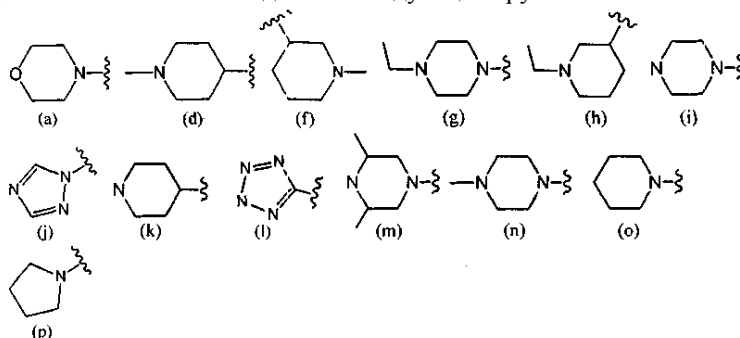


R_7 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, -NH- R_{10} или -NH- X_{1-} ;

R_8 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, гидроксид C_{1-7} алкилом, -NR₁₈ R_{19} , -NH- X_2 - R_{20} , фенилом или группой

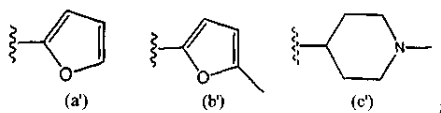


R_9 является фенилом или является одной из следующих групп:

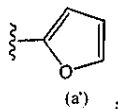


R_{10} является C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;

R_{11} является фенилом, 4-фторфенилом или одной из следующих групп:



R_{18} и R_{19} независимо являются H, C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;
 R_{20} является группой



X_1 и X_2 независимо являются связью или C_{1-7} алкилом, и
 D является связью или C_{1-7} алкилом.

Один класс включает соединения формулы (I), где M является $-NHC(O)R_7$, где R_7 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, $-NH-R_{10}$ или $-NH-X_1-R_{11}$, где R_{10} является C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом, X_1 является связью или C_{1-7} алкилом и R_{11} является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным одной или двумя C_{1-7} алкильными группами.

Другой класс включает соединения формулы (I), где M является $-NHSO_2R$, где R_8 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, фенилом или $NR_{18}R_{19}$, где R_{18} и R_{19} независимо являются H, C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом.

Другой класс включает соединения формулы (I), где M является $-NHC(O)-D-R_9$, где D является связью или C_{1-7} алкилом, и R_9 является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным одной или двумя C_{1-7} алкильными группами.

В данном изобретении также представлена фармацевтическая композиция для лечения состояния, в котором желательно ингибирование РФРФ киназы, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В данном изобретении также представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения состояния, при котором желательно ингибирование РФРФ киназы.

В данном изобретении также представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

В данном изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении состояния, при котором желательно ингибирование РФРФ киназы.

В данном изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

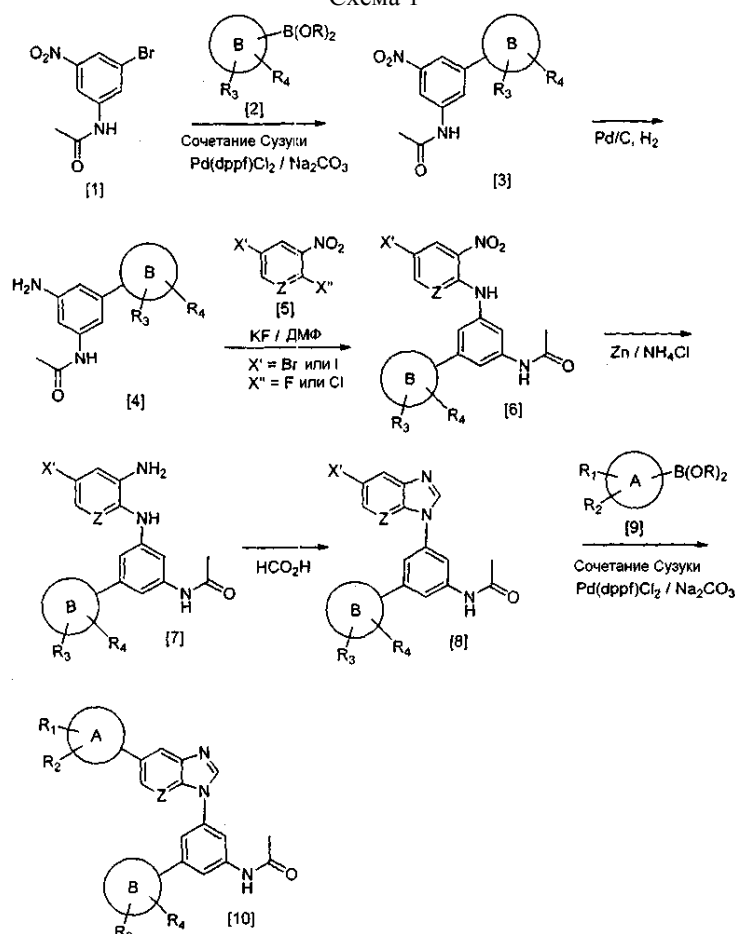
Подробное описание изобретения

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены множеством методов синтеза аналогично методам, известным в литературе, с применением подходящих исходных материалов. Соединения формулы (I) могут быть получены, например, аналогично или согласно следующим схемам реакций. Некоторые соединения, включенные в формулу (I), могут быть получены превращением функциональных групп других соединений формулы (I), полученных согласно следующим схемам, с применением хорошо известных реакций, таких как окисление, восстановление, гидролиз, ацилирование, алкилирование, амидирование, сульфонирование и другие. Необходимо отметить, что любые подходящие уходящие группы, например N-защитные группы, такие как трет-бутоксикарбонильная (t-BOC) группа или фенилсульфонильная группа, могут применяться известным образом во время синтеза для улучшения селективности стадий реакции.

Соединения формулы (I), где G является необязательно замещенным кольцом A, и R_5 является $-C(O)CH_3$, могут быть получены, например, согласно схеме 1, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , кольцо A, кольцо B и Z такие, как определены выше, и R является водородом или алкилом. В способе со схемы 1 N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамид [1] сочетают с подходящим растворителем, таким как 1,2-диметоксиэтан, с производным бороновой кислоты [2] или ее подходящим сложным эфиром в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и водным карбонатом натрия при повышенной температуре. Нитрогруппу полученного соединения [3] восстанавливают, например, водородом и Pd/C катализатором, порошком железа и водным хлоридом кальция или цинка и водным хлоридом аммония, и полученный амин [4] подвергают взаимодействию с соединением [5] в подходящем растворителе, таком как ДМФ, в присутствии фторида калия при повышенной температуре с получением соединения [6]. Если Z является CH в соединении [5], X'' подходящим образом является фтором, и если Z является N, X'' подходящим образом является хлором. Нитрогруппу в соединении [6] восстанавливают, например, с применением цинка и водного хлорида аммония или порошка железа и водного хлорида кальция, и полученный амин [7] нагревают с муравьиной кислотой с получением соединения [8] в реакции замыкания кольца. Наконец, соединение [10] получают сочетанием Сузуки соединения [8] и производного бороновой кислоты [9] или ее подходящего сложного эфира в подходящем растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и водного карбоната

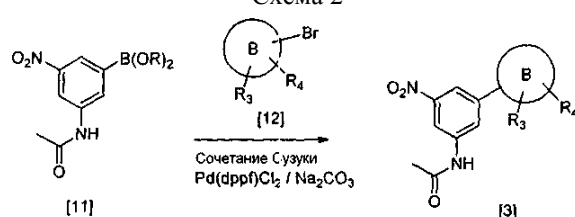
натрия при повышенной температуре.

Схема 1



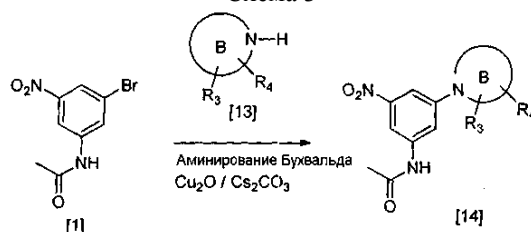
Альтернативно, соединение формулы [3] может быть получено согласно схеме 2, где R_3 , R_4 , кольцо В и R такие, как определены выше, с применением производного бороновой кислоты [11] или ее подходящего сложного эфира в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и водного карбоната натрия. Соединение [11] может быть получено, например, обработкой N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида с бис-(пинаколато)диборона в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и ацетата калия.

Схема 2



Если кольцо В в соединении [3] является гетероциклом, связанным с фенилом через гетероатом азота, соединение [3] также может быть получено с применением катализируемого медью аминирования Бухвальда в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, согласно схеме 3, где R_3 и R_4 такие, как определены выше.

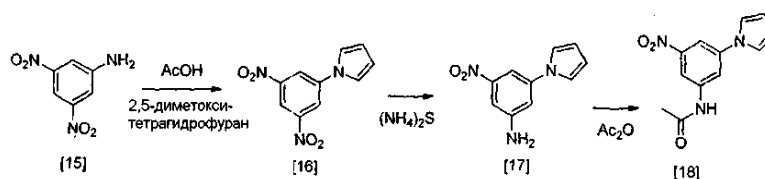
Схема 3



Если кольцо В в соединении [3] является пиррольным кольцом, связанным с фенилом через атом азота, соединение [3] также может быть получено из 3,5-динитроанилина [15] и 2,5-диметокситетрагидрофуран согласно схеме 4. Полученное производное пиррола [16] восстанавливают с

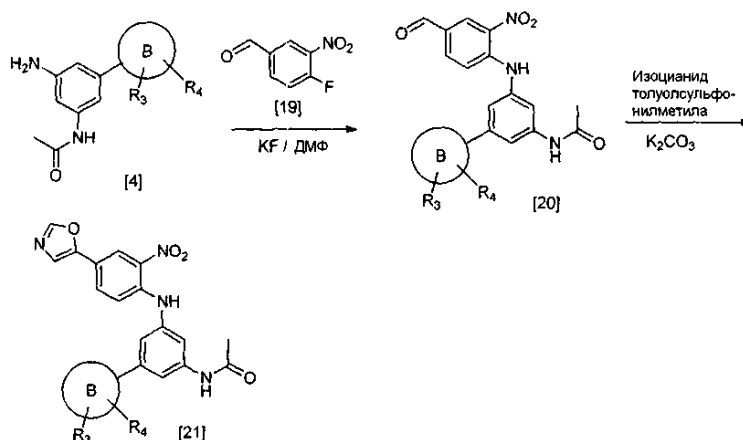
применением сульфида аммония с получением соединения [17], которое затем подвергают взаимодействию с уксусным ангидридом с получением соединения [18].

Схема 4



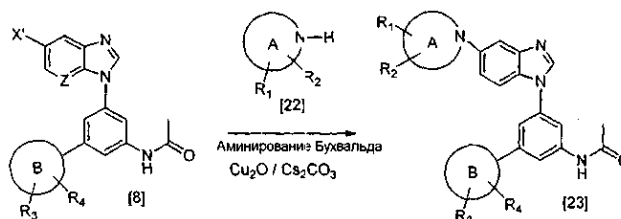
Если кольцом А в соединении [10] является оксазол-5-ильное кольцо, соединение [10] также может быть получено согласно схеме 5, где кольцо В, R₃ и R₄ такие, как определены выше. В этом способе соединение [4] обрабатывают 4-фтор-3-нитробензальдегидом, и полученное соединение [20] затем подвергают взаимодействию с изоцианидом толуолсульфонилметила с получением соединения оксазол-5-ила [21] в реакции замыкания кольца. Нитрогруппа соединения [21] может быть далее восстановлена, например, гидрированием с получением соответствующего амина, который затем обрабатывают муравьиной кислотой согласно схеме 1 с получением конечного продукта в реакции замыкания кольца.

Схема 5



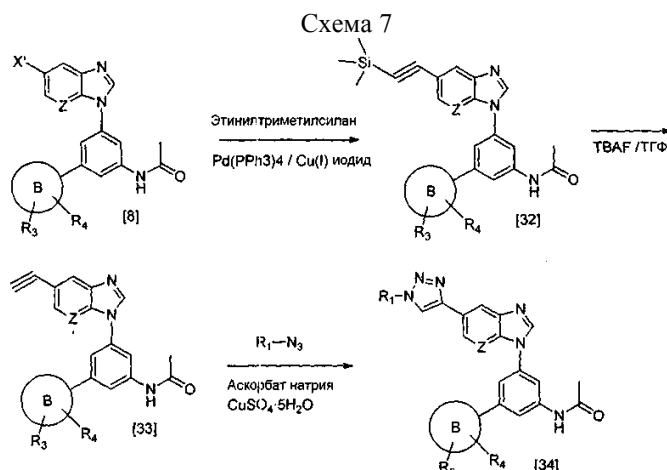
Если кольцо А в соединении [10] является гетероциклом, связанным с атомом углерода бициклического кольца через гетероатом азота, соединение [10] также может быть получено с применением сочетания Бухвальда согласно схеме 6, где X', кольцо В, R₁, R₂, R₃ и R₄ такие, как определены выше.

Схема 6

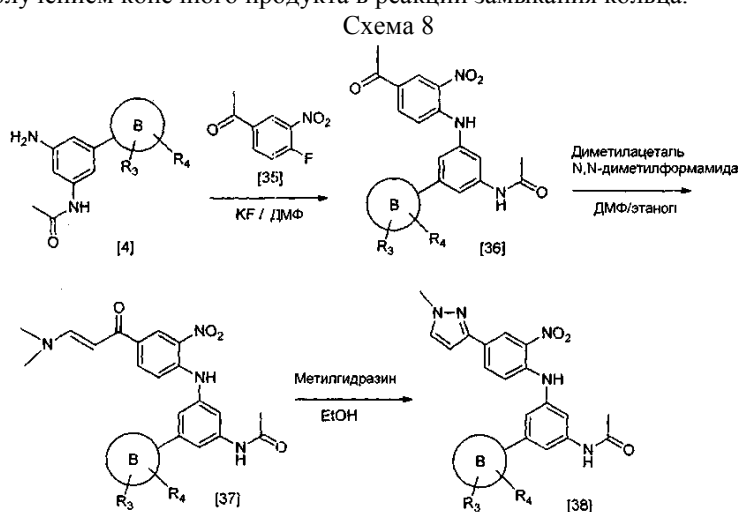


Если кольцо А в соединении [10] является 1Н-1,2,3-триазол-4-ильным кольцом, и R₂ является водородом, соединение [10] также может быть получено согласно схеме 7, где X', Z, R₁, R₃, R₄ и кольцо В такие, как определены выше. Исходное соединение [8] силилируют взаимодействием с этилтриметилсиланом в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (Pd(PPh₃)₄) и йодида Cu(I) с получением соединения [32].

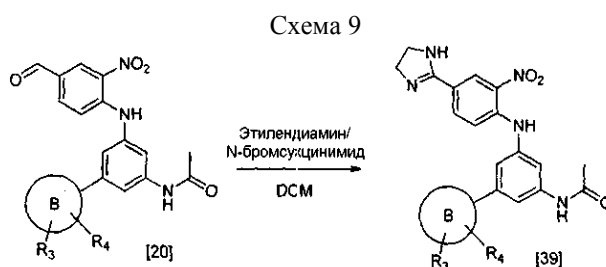
Обработка ТВАФ дает этинильное соединение [33], которое может быть подвергнуто реакции с соединением азида R₁-N₃ в подходящем растворителе, таком как ДМСО:ТГФ:вода (1:1:1) или ДМСО:ДХМ:вода (1:1:1) с получением соединения [34].



Если кольцо А в соединении [10] является 1-метил-1Н-пиразол-3-ильным кольцом, соединение [10] также может быть получено согласно схеме 8, где R_3 , R_4 и кольцо В такие, как определены выше. В этом способе соединение [4] обрабатывают 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этанолом, и полученное соединение [36] затем подвергают взаимодействию с ДМФ диметилацеталем с получением соединения оксазол-5-ила [37]. Дальнейшая обработка гидразином метила дает соединение [38] в реакции замыкания кольца. Нитрогруппа соединения [38] затем может быть восстановлена, например, водным аммонием и цинком, с получением соответствующего амина, который затем может быть обработан муравьиной кислотой согласно схеме 1 с получением конечного продукта в реакции замыкания кольца.



Если кольцо А в соединении [10] является 1Н-имидазол-2-ильным кольцом, соединение [10] также может быть получено согласно схеме 9, где R_3 , R_4 и кольцо В такие, как определены выше. В этом способе соединение [20] со схемы 5 обрабатывают этилендиамином и N-бромсукцинимидом с получением соединения [39] в реакции замыкания кольца. Нитрогруппа соединения [39] далее может быть восстановлена, например, водным аммиаком и цинком, с получением соответствующего амина, который затем может быть обработан муравьиной кислотой согласно схеме 1 с получением конечного продукта в реакции замыкания кольца.

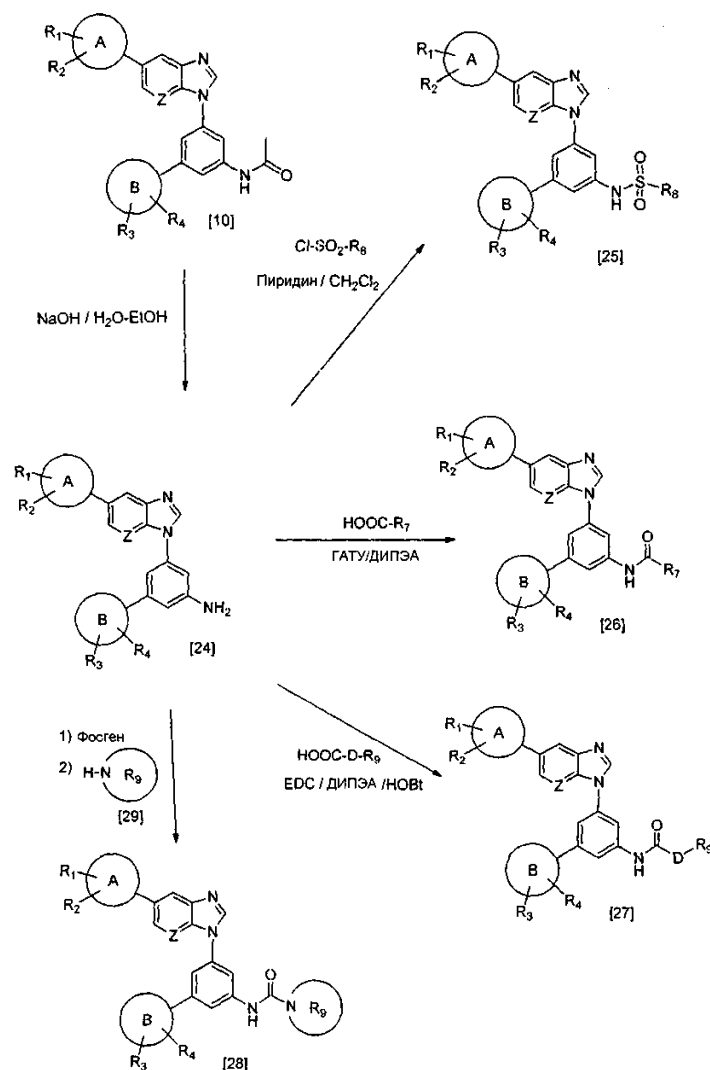


Различные соединения формулы (I), где R_5 отличен от $C(O)CH_3$, могут быть получены, например, согласно схеме 10, где

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , Z, D, кольцо А и кольцо В такие, как определены выше. Соединение ацетамида [10] может быть превращено в соответствующий амин [24], например, нагреванием в этаноле в присутствии основания, такого как водный гидроксид натрия или гидроксид калия, или кислоты, такой

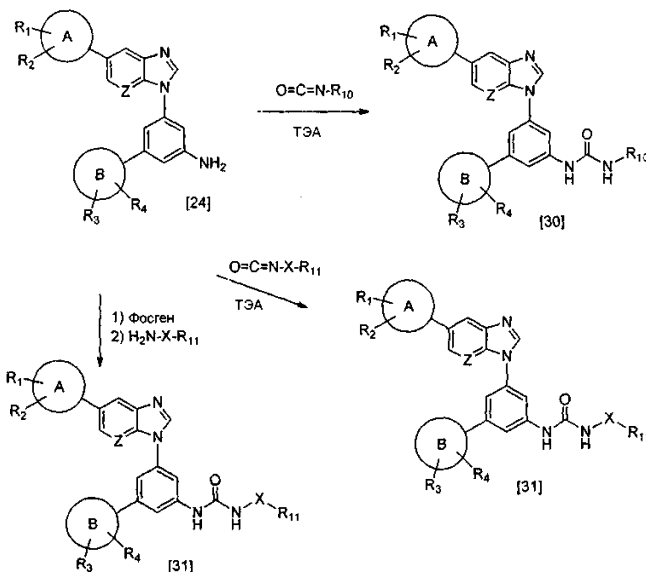
как водная HCl. Полученный амин [24] может применяться в качестве исходного материала на последующих стадиях реакции. Соединения формулы (I), где R_5 является $-\text{SO}_2\text{R}_8$, могут быть получены, например, обработкой амина [24] $\text{Cl-SO}_2\text{R}_8$ в подходящем растворителе, таком как ДХМ, в присутствии пиридина. Соединения формулы (I), где R_5 является $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, и R_7 является C_{1-7} алкилом или C_{1-7} алкиламином C_{1-7} алкилом, может быть получено, например, взаимодействием амина [24] с HOOC-R_7 в подходящем растворителе, таком как ДМФ, в присутствии метанамлиния гексафторфосфата 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия (ГАТУ) и ДИПЭА. Соединения формулы (I), где R_5 является $-\text{C}(\text{O})\text{-D-R}_9$, могут быть получены, например, взаимодействием амина [24] с HOOC-D-R_9 в подходящем растворителе, таком как ДМФ, в присутствии EDC, HOBT и ДИПЭА. Соединения формулы (I), где R_5 является $-\text{C}(\text{O})\text{-D-R}_9$, D является связью и R_9 является гетероциклическим кольцом, связанным с атомом углерода карбонила через гетероатом азота, могут быть получены взаимодействием амина [24] с фосгеном и затем с соединением [29], как показано на схеме 10.

Схема 10



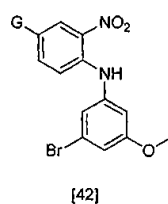
Соединения формулы (I), где R_7 является $-\text{NH-R}_{10}$ или $-\text{NH-X-R}_{11}$, могут быть получены, например, согласно схеме 11 взаимодействием амина [24] в подходящем растворителе, таком как н-бутанол с производными изоцианата O=C=N-R_{10} или O=C=N-X-R_{11} в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин (ТЭА). Альтернативно, соединения, где R_7 является $-\text{NH-X-R}_{11}$, могут быть получены обработкой амина [24] в подходящем растворителе, таком как ДХМ, фосгеном и затем $\text{H}_2\text{N-X-R}_{11}$, см. схему 11.

Схема 11



Соединения, где G не является обязательно замещенным кольцом A, могут быть получены аналогично с применением методов со схемы 1, где X' замещен G. Соединения формулы (I), где G является $-C(O)NH_2$, также могут быть получены нагреванием соединения [8], где X' является циано, в водном гидроксиде калия.

Соединения, где M является гидроксигруппой, могут быть подходящим образом получены из соединения формулы [42], затем замыканием бициклического кольца как на схеме 1, и добавлением В-кольца в, например, сочетании Сузуки как на схеме 1. Алкоксигруппа полученного соединения может быть превращена в гидроксигруппу, например, нагреванием соединения алкокси в присутствии пары реагентов тиомочевина/ $AlCl_3$.



Наконец, соединения, где R_5 является обязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, могут быть получены согласно схеме 12 или 13, начиная с соединения [40] или [42], где R_3, R_4, Z , кольцо B и G такие, как определены выше, с применением палладия (например, $Pd_2(dba)_3$) катализируемым C-N сочетанием в присутствии металлического хелатирующего лиганда, такого как Ксантфос.

Схема 12

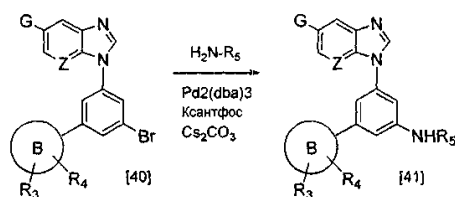
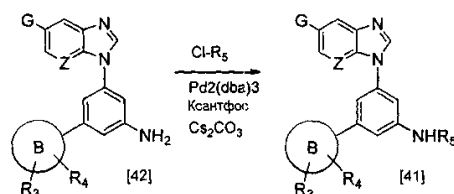


СХЕМА 13



Фармацевтически приемлемые соли, например кислотно-аддитивные соли как с органическими, так и неорганическими кислотами, хорошо известны в области фармацевтики.

Неограниченные примеры этих солей включают хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты и аскорбаты.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры, если применяются, могут быть получены известными методами с применением фармацевтически приемлемых кислот, которые являются обычными в

области фармацевтических средств и которые сохраняют фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры таких сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов, например сложные эфиры метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила. Сложные эфиры фосфата и сложные эфиры карбоната также включены в объем данного изобретения.

Применяемые здесь термины имеют следующие значения.

Термин "галоген" или "галоген", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду. Фтор является предпочтительным галогеном.

Термин " C_{1-7} алкил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к прямой или разветвленной насыщенной углеводородной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Типовые примеры C_{1-7} алкила включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил. Одним из предпочтительных элементов " C_{1-7} алкила" является C_{1-3} алкил. Термин " C_{1-3} алкил" относится к предпочтительному варианту " C_{1-7} алкила", имеющему 1, 2 или 3 атома углерода.

Термин " C_{3-7} циклоалкил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Типовые примеры циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин " C_{3-7} циклоалкил C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится к C_{3-7} циклоалкильной группе, такой как определена здесь, присоединенной к основной молекулярной группе через C_{1-7} алкильную группу, такую как определена здесь.

Термин " C_{2-7} алкенил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к алифатической углеводородной группе, имеющей от 2 до 7 атомов углерода, и содержит одну или несколько двойных связей. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, этенил, пропенил и циклогексенил.

Термин "гидроксил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к -ОН группе. Термин "циано", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к -CN группе. Термин "амино", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к -NH₂ группе. Термин "карбоксил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к -COOH группе. Термин "карбонил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к атому углерода, соединенному двойной связью с атомом кислорода (C=O). Термин "оксо", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к атому кислорода, связанному с другим атомом двойной связью (=O).

Термин " C_{1-7} алкокси", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к C_{1-7} алкилу, такому, как определен здесь, присоединенному к основной молекулярной группе через атом кислорода. Типовые примеры C_{1-7} алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин "гидроксил C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится по крайней мере к одной гидроксигруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь. Типовые примеры гидроксил C_{1-7} алкила включают, но не ограничены ими, гидроксиметил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-метил-1-гидроксиэтил и 1-метил-1-гидроксипропил.

Термин "галоген C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится к по крайней мере одному галогену, такому, как определен здесь, присоединенному к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь. Типовые примеры галоген C_{1-7} алкила включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил и 3-бромпропил.

Термин, "циано C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится к цианогруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь. Типовые примеры циано C_{1-7} алкила включают, но не ограничены ими, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианопропил и 2-цианопропил.

Термин "карбоксил C_{1-7} алкил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к карбоксигруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь.

Термин "галоген C_{1-7} алкокси", применяемый здесь, относится по крайней мере к одному галогену, такому, как определен здесь, присоединенному к основной молекуле через C_{1-7} алкоксигруппу, такую, как определена здесь.

Термин "фенил C_{1-7} алкокси", применяемый здесь, относится по крайней мере к одной фенильной группе, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкоксигруппу, такую, как определена здесь.

Термин " C_{1-7} алкилкарбонил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к C_{1-7} алкильной группе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через карбонильную группу, такую, как определена здесь.

Термин " C_{1-7} алкоксикарбонил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, отно-

сится к C_{1-7} алкоксигруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через карбонильную группу, такую, как определена здесь.

Термин " C_{1-7} алкоксикарбонил C_{1-7} алкил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к C_{1-7} алкоксикарбонильной группе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь.

Термин "аминокарбонил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится к аминогруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через карбонильную группу, такую, как определена здесь.

Термин "амино C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится по крайней мере к одной аминогруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь. Типовые примеры amino C_{1-7} алкила включают, но не ограничены ими, аминометил, 2-аминоэтил, 1-аминоэтил, 2,2-диаминоэтил, 3-аминопропил, 2-аминопропил, 4-аминобутил и 1-метил-1-аминоэтил.

Термин " C_{1-7} алкиламино", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится по крайней мере к одной C_{1-7} алкильной группе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через аминогруппу, такую, как определена здесь. Типовые примеры C_{1-7} алкиламино включают, но не ограничены ими, метиламино, этиламино, пропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино и N-этил-N-метиламино.

Термин " C_{1-7} алкиламино C_{1-7} алкил", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится по крайней мере к одной C_{1-7} алкиламиногруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь.

Термин "карбоксии C_{1-7} алкиламино", применяемый здесь отдельно или как часть другой группы, относится по крайней мере к одной карбоксигруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкиламиногруппу, такую, как определена здесь.

Термин " C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится по крайней мере к одной C_{1-7} алкоксигруппе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь.

Термин " C_{1-7} алкоксикарбонил C_{1-7} алкил", применяемый здесь, относится по крайней мере к одной C_{1-7} алкоксикарбонильной группе, такой, как определена здесь, присоединенной к основной молекуле через C_{1-7} алкильную группу, такую, как определена здесь.

Термин "замещенный" в данном описании в сочетании с различными остатками относится к галогеновым заместителям, таким как фтор, хлор, бром, йод или C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, галоген C_{1-7} алкил, гидрокси, амино, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} ацил, C_{1-7} алкиламино, амино C_{1-7} алкил, нитро, циано, тиол или метилсульфонил. Предпочтительными являются галоген, C_{1-7} алкил, галоген C_{1-7} алкил, гидрокси, амино, C_{1-7} алкокси и метилсульфонил. Одна группа предпочтительных заместителей включает один или два C_{1-7} алкильных заместителя, особенно один или два C_{1-3} алкильных заместителя, в частности, выбранных из метила и этила.

"Замещенные" группы могут содержать от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2 из указанных выше заместителей.

Термин "5-6-членное гетероциклическое кольцо", применяемый здесь, относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 5 или 6 атомами в кольце, из которых 1-4 атома являются гетероатомами, выбранными из группы, включающей N, O и S. Типовые примеры 5-6-членного гетероциклического кольца включают, но не ограничены ими, пиразолильное, 1,2,4-триазол-1-ильное, 1,2,3-триазол-1-ильное, пиримидинильное, пиридинильное, тетразолильное, пиперазинильное, фуранильное, морфолинийное, пиперидинильное, пирролидинильное, тиазолильное, изоксазолильное, пирозинильное, тетрагидропиранильное, 1,2,4-оксадиазолильное, оксазолильное, имидазолильное, индолильное и 4,5-дигидроимидазолильное кольца.

Термин "5-12-членное гетероциклическое кольцо", применяемый здесь, относится к моноциклическому или бициклическому, насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 5-12 атомами в кольце, из которых 1-5 атома включают гетероатомы, выбранные из группы, включающей N, O и S. Типовые примеры 5-12-членного гетероциклического кольца включают примеры, данные выше, и, дополнительно, но не ограниченные ими, индазолильное, пиразоло[1,5-a]пиримидинильное, бензо[d]имидазолильное, имидазо[4,5-b]пиридинильное, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]имидазолильное и бензофуранильное кольца.

Термин "5-12-членное карбоциклическое кольцо", применяемый здесь, относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 5-12 атомами в кольце, включающими только атомы углерода. Типовые примеры 5-12-членного карбоциклического кольца включают, но не ограничены ими, фенильное, нафтильное и циклогексильное кольца.

Определение формулы (I) выше включает все возможные стереоизомеры соединений, включая геометрические изомеры, например Z- и E-изомеры (цис- и транс-изомеры) и оптические изомеры, например диастереомеры и энантиомеры, и все сложные эфиры пролекарств, например сложные эфиры фосфата и сложные эфиры карбоната, и изотопы. Более того, данное изобретение включает как отдельные изо-

меры, так и любые их смеси, например рацемические смеси. Отдельные изомеры могут быть получены с применением соответствующих изомерных форм исходного материала, или они могут быть разделены после получения конечного соединения обычными методами разделения. Для отделения оптических изомеров, например энантиомеров, из их смеси могут применяться обычные методы разделения, например фракционная кристаллизация.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться пациенту в терапевтически эффективных количествах, которые варьируются обычно от около 0,1 до около 2000 мг в сутки в зависимости от возраста, массы тела, этнической группы, состояния пациента, лечимого состояния, способа введения и применяемого активного ингредиента. Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть составлены в лекарственные формы с применением принципов, известных в данной области техники. Соединение может вводиться пациенту как таковое или в сочетании с подходящими фармацевтическими эксципиентами в форме таблеток, гранул, капсул, суппозитория, эмульсий, суспензий или растворов. Выбор подходящих ингредиентов для композиции является рутинной операцией для специалиста в данной области техники. Также применяют подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, диспергирующие ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие соединения и другие ингредиенты, обычно применяемые в данной области техники. Композиции, содержащие активное соединение, могут вводиться энтерально или парентерально, где предпочтительным является пероральный способ. Содержание активного соединения в композиции составляет от около 0,5 до 100%, предпочтительно от около 0,5 до около 20% от общей массы композиции.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть даны пациенту в виде отдельного активного ингредиента или в сочетании с одним или более другими активными ингредиентами для лечения конкретного заболевания, например рака.

Данное изобретение более подробно объясняется в следующих экспериментах и примерах. Эксперименты и примеры даны только в иллюстративных целях и не ограничивают объем изобретения, определенного в формуле изобретения.

Эксперименты

1. Ингибирование РФРФ1 и других киназ.

Методы.

Анализ РФРФ1.

Соединения подвергают скринингу в анализе РПЭФ-ВР с РФРФ1 киназой. 5 нг РФРФ1 [Upstate, USA] киназу применяют для анализа. Соединение инкубируют с киназой в течение 30 мин при КТ. После инкубирования добавляют субстратную смесь [40 нМ Ultra light poly GT (Perkin Elmer, USA) и 13 мкМ АТФ (Sigma)]. Указанную выше реакцию останавливают добавлением 40 мМ ЭДТК через 30 мин реакции киназы. Eu-меченое антифосфотирозинное антитело [Perkin Elmer, USA] добавляют в количестве 0,5 нМ, и измеряют эмиссию флуоресценции при 615/665 нм [возбуждение при 340 нм]. Соединения изначально подвергают скринингу при концентрациях 100 нМ и 1 мкМ. Соединения с >50% ингибированием при 100 нМ РФРФ1 берут для проведения полного исследования влияния величины дозы на эффективность. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет 1%. Для определения IC_{50} 1/3rd серийное разведение получают из маточного раствора 20 мМ ДМСО. 2 мкл этого раствора переносят в тестовые лунки, содержащие 20 мкл реакционной смеси [общий объем реакции 20 мкл]. Флуоресценцию измеряют на Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. IC_{50} определяют подстановкой данных реакции на дозу в уравнение подбора сигмоидальной кривой с применением программного обеспечения GraphPad Prism V5.

Анализ с-Met.

Соединения подвергают скринингу в анализе РПЭФ-ВР с с-Met киназой. Для анализа применяют 0,1 нг с-Met киназу [полученную в лаборатории]. Соединение инкубируют с киназой в течение 60 мин при КТ. После инкубирования добавляют субстратную смесь [40 нМ Ultra light poly GT (Perkin Elmer, USA) и 10 мкМ АТФ (Sigma)]. Указанную выше реакцию останавливают добавлением 40 мМ ЭДТК через 30 мин реакции киназы. Eu-меченое антифосфотирозинное антитело [Perkin Elmer, USA] добавляют в количестве 0,5 нМ, и измеряют эмиссию флуоресценции при 615/665 нм [возбуждение при 340 нм]. Соединения изначально подвергают скринингу при концентрациях 100 нМ и 1 мкМ. Соединения с >50% ингибированием при 100 нМ РФРФ1 берут для проведения полного исследования влияния величины дозы на эффективность. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет 1%. Для определения IC_{50} 1/3rd серийное разведение получают из маточного раствора 20 мМ ДМСО. 2 мкл этого раствора переносят в тестовые лунки, содержащие 20 мкл реакционной смеси [общий объем реакции 20 мкл]. Флуоресценцию измеряют на Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. IC_{50} определяют подстановкой данных реакции на дозу в уравнение подбора сигмоидальной кривой с применением программного обеспечения GraphPad Prism V5.

Результаты.

Ферментная активность и селективность выбранных соединений в соответствии с данным изобретением для разных киназ представлены в таблице. Соединения в соответствии с данным изобретением являются мощными и селективными ингибиторами РФРФ киназы.

Таблица

Ингибирование РФРФ1 и с-Met киназы

Соединение	Ингибирование (%) РФРФ1 при 1000 нМ	IC ₅₀ ингибирования РФРФ1 (нМ)	Ингибирование (%) с-Met при 1000 нМ
Пример 5	95	12	7
Пример 22	99	3,8	5
Пример 25	93	34	12
Пример 26	93	21	2
Пример 30	94	16	1
Пример 38	88	33	0
Пример 47	99	7	10
Пример 49	98	3,4	9
Пример 69	87	22	-2
Пример 70	99	10	0
Пример 72	98	32	11
Пример 82	96	16	15
Пример 83	95	37	5
Пример 112	97	1,8	0
Пример 119	94	83	23
Пример 123	94	61	0
Пример 127	91	62	10
Пример 131	99	1,3	15
Пример 133	97	14	0
Пример 134	92	98	0
Пример 142	91	48	0
Пример 152	79	7,3	0
Пример 155	89	62	1
Пример 158	95	22	12
Пример 169	89	94	н.о.
Пример 170	92	59	н.о.
Пример 178	86	14,9	н.о.
Пример 190	96	4,3	н.о.
Пример 204	98	20	н.о.
Пример 217	91	10,4	н.о.
Пример 241	97	2,9	н.о.
Пример 244	98	14	н.о.
Пример 280	80	90	н.о.
Пример 281	96	9	н.о.
Пример 220	97	3,4	н.о.
Пример 289	94	32	н.о.
Пример 294	99	9,3	н.о.
Пример 319	97	18	н.о.
Пример 322	92	65,8	н.о.
Пример 259	92	45	н.о.

н.о. - не определено.

Получение соединений в соответствии с данным изобретением проиллюстрировано в следующих примерах.

Примеры

ЖХМС данные записывают на положительном методе, если не указано иначе.

Промежуточный пример 1.

N,N-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин.

а) 2-(4-Бром-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилэтанамин.

К раствору 4-бром-1H-пиразола (5 г, 34 ммоль) в ДМФ добавляют K₂CO₃ (11,75 г, 85,03 ммоль, 2,5 экв.) и 2-хлор-N,N-диметилэтанамин HCl (7,35 г, 51 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель,

1% метанол в ДХМ) с получением продукта с 86% выходом (6,4 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,95 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,18 (т, 2H), 2,61 (т, 2H), 2,15 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 218,09; найденная масса: 219,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,439 мин).

б) N,N-Диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин.

В дегазированный (барботирование N_2) раствор соединения из промежуточного примера 1(а) (10 г, 45,85 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют 4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (17,47 г, 68,78 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (1,87 г, 2,29 ммоль, 0,05 экв.) и ацетат калия (11,23 г, 114,6 ммоль, 2,5 экв.). Смесь нагревают при 100°C в герметично закрытой колбе в течение 12 ч. Смесь разводят этилацетатом и фильтруют над слоем целита. Растворитель отгоняют с получением продукта (7,0 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 265,16; найденная масса: 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,09 мин).

Промежуточный пример 2.

4-(2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)морфолин.

Соединение синтезируют с применением методики, описанной в примере 1. ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 307,2; найденная масса: 308,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,11 мин).

Промежуточный пример 3.

1-Фтор-4-йод-2-нитробензол.

К раствору 1-фтор-2-нитробензола (5 г, 35,43 ммоль) в трифторметансульфокислоте (15,6 мл, 177,15 ммоль, 5 экв.) при 0°C добавляют N-йодсукцинимид (9,57 г, 42,5 ммоль, 1,2 экв.) порциями, и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь гасят добавлением воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×150 мл). Объединенный органический слой промывают водой, водным тиосульфатом натрия, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 5% этилацетат в гексане) с получением соединения с 66% выходом (6,2 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,42 (дд, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H).

Промежуточный пример 4.

4-Фтор-3-нитробензальдегид.

Нитрующую смесь (серная кислота 40 мл+азотная кислота 5,5 мл) добавляют по каплям к 4-фторбензальдегиду (10 г, 80,57 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивают при 5°C в течение 20 мин и при КТ в течение 1 ч. Смесь гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают несколько раз водой с получением твердого вещества белого цвета. Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 77% выходом (10,5 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,04 (с, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,5 (т, 1H).

Промежуточный пример 5.

трет-Бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

а) трет-Бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору пиперидин-4-ола (3,5 г, 34,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C добавляют Woc_2O (11,3 г, 51,9 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (7,2 мл, 51,9 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 1а). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (7,0 г).

б) трет-Бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение из промежуточного примера 5а) (7 г, 34,7 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (70 мл) при 0°C и добавляют Et_3N (10 мл, 69,4 ммоль, 2 экв.) и хлорид метансульфонила (2,7 мл, 34,7 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч, гасят и экстрагируют, как в предыдущем примере. Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (6,7 г).

с) трет-Бутил 4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору соединения из промежуточного примера 5б) (6,7 г, 23,9 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют NaN (2,8 г, 119 ммоль, 5 экв.) и 4-бром-1H-пиразол (2,8 г, 19,1 ммоль, 0,8 экв.) и перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (8,0 г).

д) трет-Бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К (N_2 барботируемому) раствору соединения из промежуточного примера 5с) (8 г, 24,2 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют 4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,36 г, 29 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (2 г, 2,42 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (8 г, 82,4 ммоль, 3,4 экв.) по методике из промежуточного примера 1б).

Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 10% этилацетат в гексане) с получением продукта с 59%-ным выходом (5,4 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 377,29; найденная масса: 378,3 $[(\text{M}+\text{H})]^+$ (ву: 1,83 мин).

Промежуточный пример 6.

4-Азидо-2-метилбутан-2-ол.

а) 4-Бром-2-метилбутан-2-ол.

К охлажденному раствору этил 3-бромпропаноата (0,5 г, 2,8 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при 0°C добавляют бромид метилмагния (0,98 г, 8,3 ммоль, 3 экв.) по каплям в течение 5 мин, и смесь перемешивают до тех пор, пока ТСХ не покажет отсутствие исходного материала. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (0,4 г).

б) 4-Азидо-2-метилбутан-2-ол.

К смеси 4-бром-2-метилбутан-2-ола (0,4 г, 2,4 ммоль) и триэтиламина (1 мл, 7 ммоль, 3 экв.) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляют азид натрия (0,47 г, 7 ммоль, 3 экв.) в H_2O (5 мл), и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь гасят водой и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 65%-ным выходом (0,2 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_5): δ 4,39 (ушир.с, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 1,15 (т, 2H), 1,23-1,04 (м, 6H).

Промежуточный пример 7.

Азидоциклопентан.

К раствору йодциклопентана (0,5 г, 2,55 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют водный азид натрия (0,33 г, 5,1 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин и затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3×50 мл), и объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 64%-ным выходом (0,18 г), который применяют сразу на следующей стадии. ИКПФ (чистый): ν 3448, 2471, 2100, 1671, 1498, 1438, 1383, 1256, 1094, 865 cm^{-1} .

Промежуточный пример 8.

(Азидометил)циклобутан.

К раствору (бромметил)циклобутана (0,5 г, 3,35 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют водный азид натрия (0,43 г, 6,7 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин, затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь экстрагируют как в предыдущем примере. Растворитель отгоняют с получением продукта с 54%-ным выходом (0,2 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_5): δ 3,66-3,53 (м, 2H), 2,66-2,21 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 2H), 1,84-1,66 (м, 4H).

Промежуточный пример 9.

1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

а) 4-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол.

К раствору 4-бром-1H-пиразола (0,1 г, 0,68 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют K_2CO_3 (0,19 г, 1,36 ммоль, 2 экв.) и (бромметил)циклопропан (92 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (0,15 г).

б) 1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор соединения из промежуточного примера 9а) (0,15 г, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,23 г, 0,9 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (0,12 г, 0,15 ммоль, 0,2 экв.) и ацетат калия (0,25 г, 2,55 ммоль, 3,4 экв.) по методике из промежуточного примера 1б). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта с 81%-ным выходом (0,15 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 248,13; найденная масса: 249,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,58 мин).

Промежуточный пример 10.

2-Морфолиноуксусная кислота.

а) Этил 2-морфолиноацетат.

К раствору этил 2-хлорацетата (0,5 г, 5,74 ммоль) в ДМФ (70 мл) при 10°C добавляют K_2CO_3 (1,98 г, 14,34 ммоль, 2,5 экв.) и 1-метилпиперазин (1,05 г, 8,6 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 74%-ным выходом (0,74 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 173,2, найденная масса: 174,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,20 мин).

б) 2-Морфолиноуксусная кислота.

Раствор этил 2-морфолиноацетата (1,8 г, 11,44 ммоль) в 8N HCl (5 мл) нагревают при 90°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют с получением продукта с 64%-ным выходом (0,9 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 145,16; найденная масса: 146,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,21 мин).

Промежуточный пример 11.

4-Азидо-1-метилпиперидин.

а) Метансульфонат 1-метилпиперидин-4-ила.

1-Метилпиперидин-4-ол (4 г, 34,7 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (70 мл) при 0°C с последующим до-

бавлением Et_3N (10 мл, 69,4 ммоль, 2 экв.) и хлорида метансульфонила (2,7 мл, 34,7 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч, гасят и экстрагируют как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (6,7 г).

б) 4-Азидо-1-метилпиперидин.

К раствору соединения из промежуточного примера 11а) (2,1 г, 10,9 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют азид натрия (1 г, 16,32 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Смесь затем гасят водой и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта (1,3 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3,49-3,37 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 140,1; найденная масса: 141,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,13 мин).

Промежуточный пример 12.

1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

а) 4-Бром-1-изопропил-1H-пиразол.

К раствору 4-бром-1H-пиразол (5 г, 34 ммоль) в ДМФ (70 мл) добавляют K_2CO_3 (11,83 г, 85,6 ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромпропан (6,3 г, 51,36 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 20% этилацетат в гексане) с получением продукта с 89%-ным выходом (5,8 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,01 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 1,38 (д, 6H).

б) 1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор соединения из промежуточного примера 12а) 4-бром-1-изопропил-1H-пиразол (1,5 г, 7,9 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3 г, 11,84 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,64 г, 0,79 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (1,93 г, 19,74 ммоль, 2,5 экв.) по методике из промежуточного примера 1б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 67%-ным выходом (1,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 236,12; найденная масса: 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,41 мин).

Промежуточный пример 13.

1-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

а) 4-Бром-1-этил-1H-пиразол.

К раствору 4-бром-1H-пиразола (5 г, 34 ммоль) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (11,75 г, 35,03 ммоль, 2,5 экв.) и йодэтан (8 г, 51 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 84%-ным выходом (5 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,15 (кв, 2H), 1,37 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 175,03; найденная масса: 177,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,56 мин).

б) 1-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор 4-бром-1-этил-1H-пиразол (2 г, 11,42 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,35 г, 17,14 ммоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,93 г, 1,14 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (2,79 г, 28,55 ммоль, 2,5 экв.) по методике из промежуточного примера 1б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 88%-ным выходом (2,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 222,09; найденная масса: 223,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,83 мин).

Промежуточный пример 14.

2-Хлор-5-йод-3-нитропиридин.

а) 5-Йод-3-нитропиридин-2-амин.

К раствору 3-нитропиридин-2-амин (1,2 г, 8,63 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл), воде (1 мл) и серной кислоте (0,2 мл) добавляют периодную кислоту (0,4 г, 1,72 ммоль, 0,2 экв.), и смесь перемешивают при 90°C в течение 15 мин. Йод (0,87 г, 3,45 ммоль, 0,4 экв.) добавляют порциями, и смесь нагревают при 90°C в течение 1 ч. Смесь гасят добавлением воды и экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенный органический слой промывают водой, водным тиосульфатом натрия, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 57%-ным выходом (1,3 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,58 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,04 (ушир.с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 265,01; найденная масса: 265,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,36 мин).

б) 2-Хлор-5-йод-3-нитропиридин.

К раствору 5-йод-3-нитропиридин-2-амин (1,3 г, 4,3 ммоль) в концентрированной HCl при 0°C добавляют нитрит натрия (6,73 г, 97,13 ммоль, 20 экв.) порциями с последующим добавлением хлорида меди(I) (0,5 г, 4,9 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь затем выливают в смесь гидроксида аммония и воды (1:1) и экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенный органический слой промывают водой, водным тиосульфатом натрия, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 43%-ным выходом (0,6 г).

Промежуточный пример 15.

2-(4-Этилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетат.

К раствору 1-метилпиперазина (1 г, 8,771 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (265 мг, 21,927 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-бромацетат (167 мг, 13,15 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 76,4%-ным выходом (1,3 г).

б) 2-(4-Этилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор метил 2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетата (1,3 г, 6,50 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч и концентрируют в вакуумном насосе. Смесь гасят раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (3×150 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 54,5%-ным выходом (0,6 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 158,0; найденная масса: 159,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,102 мин).

Промежуточный пример 16.

N-Циклопропил-2-оксооксазолидин-3-сульфонамид.

К раствору бромэтанола (1 г, 8,06 ммоль) в ДХМ добавляют изоцианат хлорсульфонила (1,13 г, 8,06 ммоль) в ДХМ, и этот раствор добавляют в течение 2 мин по каплям к циклопропиламину (0,552 г, 0,009 ммоль) и триэтиламину (1 мл, 0,007 ммоль) в ДХМ и перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь гасят 0,2М раствором HCl и экстрагируют ДХМ (3×150 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 48%-ным выходом (0,8 г). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,15-8,14 (д, 1H), 4,42 (т, 2H), 3,70 (т, 2H), 2,35 (м, 1H), 0,58-0,53 (м, 4H).

Промежуточный пример 17.

N-(1H-Пирразол-4-ил)ацетамид.

Уксусный ангидрид (0,7 мл, 8,433 ммоль) добавляют по каплям при 0°C к 1H-пирразол-4-амину (0,7 г, 8,433 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и гасят добавлением измельченного льда. Смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 54%-ным выходом (0,6 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 125,0; найденная масса: 126,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,115 мин).

Промежуточный пример 18.

2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат.

К раствору 1H-1,2,4-триазола (2 г, 29,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (12,3 г, 88,9 ммоль, 3 экв.) и этил 2-бромацетат (4,8 г, 29,9 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 65%-ным выходом (3 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 155,0; найденная масса: 156,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,113 мин).

б) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусная кислота.

Раствор соединения из промежуточного примера 18а) (3 г, 19,35 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч и концентрируют в вакуумном насосе. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением желаемого продукта с 62%-ным выходом (1,5 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 127,0; найденная масса: 128,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,24 мин).

Промежуточный пример 19.

а) Этил 2-(пирролидин-1-ил)ацетат.

К раствору пирролидина (1,2 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (5,63 г, 40,7 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-бромацетат (1,73 г, 24,4 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 80%-ным выходом (2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 157,2; найденная масса 158,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,2 мин).

б) 2-(Пирролидин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(пирролидин-1-ил)ацетата (2 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 91%-ным выходом (1,5 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 129,1; найденная масса 130,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,26 мин).

Промежуточный пример 20.

2-Морфолиноуксусная кислота.

а) Этил 2-морфолиноацетат.

К раствору морфолина (1,4 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (5,63 г, 40,7 ммоль, 2,5

экв.) и этил 2-бромацетат (4,07 г, 24,4 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 71,4%-ным выходом (2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 173,2; найденная масса: 174,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,20 мин).

б) 2-Морфолиноуксусная кислота.

Раствор этил 2-морфолиноацетата (1 г, 57,8 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 96,3%-ным выходом (0,8 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 145,16; найденная масса: 146,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,21 мин).

Промежуточный пример 21.

2-(Пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(пиперидин-1-ил)ацетат.

К раствору пиперидина (3,4 г, 40,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (14 г, 101,0 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-хлорацетат (4,83 мл, 48,9 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 72%-ным выходом (5 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 171,1; найденная масса 172,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,1 мин).

б) 2-(Пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(пиперидин-1-ил)ацетата (1 г, 5,84 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 95%-ным выходом (0,8 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 143,1; найденная масса 144,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,21 мин).

Промежуточный пример 22.

2-(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.

К раствору 2,6-диметилпиперазина (500 мг, 4,378 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ добавляют K_2CO_3 (1,2 г, 8,75 ммоль, 2,2 экв.) и этил 2-бромацетат (731 мг, 4,278 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч, затем гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 34%-ным выходом (0,3 г). ЖХ-МС (ИЭР) : рассчитанная масса: 200,0; найденная масса: 201,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,102 мин).

б) 2-(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор соединения из промежуточного примера 22а) (300 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 96%-ным выходом (250 мг) . ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 172,0; найденная масса: 173,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,094 мин).

Промежуточный пример 23.

2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота.

а) трет-Бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (2,9 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ добавляют карбонат калия (2,96 г, 21,0 ммоль, 2 экв.) и этил 2-бромацетат (1,58 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 51%-ным выходом (1,5 г).

б) 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота.

К раствору соединения из промежуточного примера 23а) (1,5 г, 5,51 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (0,8 г, 22,0 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрируют и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют с получением продукта с 76%-ным выходом (1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 244,29; найденная масса: 145,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,102 мин).

Промежуточный пример 24.

а) Этил 2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетат.

К раствору 1-этилпиперазина (1 г, 8,771 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (3 г, 21,927 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-бромацетат (2,19 г, 13,156 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 76,4%-ным выходом (1,3 г).

б) 2-(4-Этилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетата (1,3 г, 6,50 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакуумном насосе, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 54,5%-ным выходом (0,6 г).

Промежуточный пример 25.

1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

а) 4-Бром-1-изопропил-1Н-пиразол.

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (5 г, 34,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (11,83 г, 85,60

ммоль, 2,5 экв.) и 2-бромпропан (6,31 г, 51,36 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 76,9%-ным выходом (5,0 г).

б) 1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

К (N_2 барботированному) раствору 4-бром-1-изопропил-1Н-пиразола (1,5 г, 7,894 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,0 г, 11,84 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,644 г, 0,784 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (1,93 г, 19,73 ммоль, 2,5 экв.) по методике из промежуточного примера 1б). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 15%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 66,6%-ным выходом (1,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 236,17; найденная масса: 237,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,4 мин).

Промежуточный пример 26.

2-(Пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(пиперидин-1-ил)ацетат.

К раствору пиперидина (1,5 г, 17,61 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (6,08 г, 44,02 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-хлорацетат (3,23 г, 26,42 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 80%-ным выходом (2,4 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 171,1; найденная масса 172,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,1-0,2 мин).

б) 2-(Пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(пиперидин-1-ил)ацетата (2,4 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакуумном насосе, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 60%-ным выходом (1,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 143,1; найденная масса 144,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,21 мин).

Промежуточный пример 27.

2-Морфолиноуксусная кислота.

а) Этил 2-морфолиноацетат.

К раствору морфолина (0,5 г, 5,739 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (1,98 г, 14,34 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-хлорацетат (1,05 г, 8,60 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 73,9%-ным выходом (0,735 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 173,21; найденная масса 174,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,1-0,4 мин).

б) 2-Морфолиноуксусная кислота.

Раствор этил 2-морфолиноацетата (0,73 г, 4,24 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакуумном насосе, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 60%-ным выходом (0,37 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 145,1; найденная масса 146,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,28 мин).

Промежуточный пример 28.

2-(Пирролидин-1-ил)уксусная кислота.

а) Этил 2-(пирролидин-1-ил)ацетат.

К раствору пирролидина (0,9 г, 12,65 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (4,37 г, 31,62 ммоль, 2,5 экв.) и этил 2-хлорацетат (2,32 г, 18,98 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 94,7%-ным выходом (1,8 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 157,2; найденная масса 158,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,2-0,3 мин).

б) 2-(Пирролидин-1-ил)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(пирролидин-1-ил)ацетата (1,8 г, 11,95 ммоль, 1,0 экв.) в 8н. HCl перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакуумном насосе, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 15б). Растворитель отгоняют с получением продукта с 54%-ным выходом (1,4 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 129,1; найденная масса 130,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,26 мин).

Промежуточный пример 29.

2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол.

а) 4-Бром-2-метилбутан-2-ол.

К раствору метил 3-бромпропаноата (5,0 г, 29,94 ммоль, и 1,0 экв.) в сухом ТГФ добавляют бромид метилмагния при 0°C. Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане). Выход 48,9% (2,4 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 167,0; найденная масса 167,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,8-1,0 мин).

б) 4-(4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол.

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (1 г, 6,84 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ добавляют K_2CO_3 (2,3 г, 17,1 ммоль, 2,5 экв.) и 4-бром-2-метилбутан-2-ол (1,7 г, 10,27 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 60%-ным выходом (0,9 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса 233,0; найденная

масса 235,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,64 мин).

с) 2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ол.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор соединения из промежуточного примера 29b) (0,5 г, 2,16 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,824 г, 3,24 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1766 г, 0,216 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (0,529 г, 5,40 ммоль, 2,5 экв.) по методике из промежуточного примера 1b). Растворитель отгоняют, смесь очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 15% этилацетат в гексане) с получением продукта с 49,6%-ным выходом (0,3 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 280,1; найденная масса: 281,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,8 мин).

Промежуточный пример 30.

трет-Бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

а) трет-Бутил 3-(метилсульфонил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (1,08 г, 10,68 ммоль, 2,0 экв.) и ДМАП (65 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. Затем добавляют хлорид метансульфонила (0,730 г, 6,41 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают в течение в течение ночи. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 71,4%-ным выходом (1,0 г).

б) трет-Бутил 3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (0,65 г, 4,42 ммоль) в ДМФ добавляют гидрид натрия при 0°C (0,159 г, 6,6 ммоль, 1,5 экв.) и соединение из промежуточного примера 30а) (1,1 г, 4,42 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 1% метанол в ДХМ) с получением продукта с 61,5%-ным выходом (0,85 г).

с) трет-Бутил 3(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор соединения из промежуточного примера 30b) (0,850 г, 2,68 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,819 г, 3,22 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,218 г, 0,268 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (0,788 г, 8,04 ммоль, 3,0 экв.) по методике из промежуточного примера 1b). Растворитель отгоняют с получением продукта с 84,5%-ным выходом (0,82 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 363,2; найденная масса: 364,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,73 мин).

Промежуточный пример 31.

4-(4-Фтор-3-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол.

Раствор 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (2 г, 9,095 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,27 г, 10,91 ммоль, 1,2 экв.) и водный карбонат натрия (2,89 г, 27,27 ммоль, 3,0 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 15 мин. Затем добавляют $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,638 г, 0,909 ммоль, 0,1 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 15 мин и затем нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5с). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40-50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 79%-ным выходом (1,6 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,32-8,26 (м, 2H), 8,0-7,97 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 1H).

Промежуточный пример 32.

1-Циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

а) 1-Циклопентил-4-йод-1Н-пиразол.

К раствору 4-йод-1Н-пиразола (5 г, 25,78 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (25 мл) добавляют K_2CO_3 (8,908 г, 64,45 ммоль, 2,5 экв.) и бромциклопентан (4,96 г, 33,51 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением продукта с 89,5%-ным выходом. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,49 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 262; найденная масса: 263 $[M+H]^+$ (ву: 1,57 мин).

б) 1-Циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор 1-циклопентил-4-йод-1Н-пиразола (6,0 г, 22,90 ммоль) в ДМСО (60 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (8,312 г, 34,35 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,529 г, 0,45 ммоль, 0,02 экв.) и ацетат калия (4,494 г, 45,80 ммоль, 2,0 экв.) по методике из промежуточного примера 1b). Растворитель отгоняют, результат очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 15% этилацетат в гексане) с получением продукта с 48%-ным выходом (2,89 г). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,77 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,30-1,24 (м, 12H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 262; найденная масса: 262,92 $[M+H]^+$ (ву: 1,54 мин).

Промежуточный пример 33.

трет-Бутил (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат.

К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-амина (0,33 г, 1,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C добавляют Woc_2O (0,33 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) и Et_3N (0,62 мл, 4,5 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем гасят и экстрагируют, как в промежуточном примере 5а). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (0,48 г).

Пример 1. N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-бифенил-3-ил)ацетамид.

а) 1-Бром-3,5-динитробензол.

К раствору 1,3-динитробензола (25 г, 0,149 моль) в концентрированной серной кислоте (100 мл) при 0°C добавляют 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (31,75 г, 0,111 моль, 0,75 экв.) порциями в течение более 30 мин. Смесь перемешивают в течение 12 при КТ и гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают несколько раз водой с получением твердого вещества белого цвета. Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 87%-ным выходом (32 г).

б) 3-Бром-5-нитроанилин.

К раствору 1-бром-3,5-динитробензола (20 г, 80,97 ммоль) в уксусной кислоте (120 мл) при 90°C добавляют порошок железа (11,3 г, 202,4 ммоль, 2,5 экв.) медленно, порциями в течение более 30 мин (осторожно: сильно экзотермическая реакция). После завершения добавления смесь гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают холодной водой с получением твердого вещества оранжевого цвета. Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 80%-ным выходом (14 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,55 (ушир.с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (с, 1H).

с) N-(3-Бром-5-нитрофенил)ацетамид.

Уксусный ангидрид (14 мл) добавляют по каплям при 0°C к 3-бром-5-нитроанилину (14 г, 64,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и затем гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают холодной водой с получением беловатого твердого вещества. Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 78%-ным выходом (13 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,54 (ушир.с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 2,11 (с, 3H).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (1 г, 3,86 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 2, 4-дифторфенилбороновую кислоту (0,727 г, 4,63 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют последовательно $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,627 г, 0,769 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (1,22 г, 11,5 ммоль, 3,0 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и затем нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта с 80%-ным выходом (0,9 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,63 (с, 1H), 8,7-8,69 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,8-7,67 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 2,19 (с, 3H).

е) N-(5-Амино-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору N-(2',4'-дифтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамида (4 г, 13,7 ммоль) в метаноле (30 мл) и этилацетате (15 мл) добавляют 10% Pd/C (400 мг, 0,1 экв.), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H_2 из баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения с 89%-ным выходом (3,2 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,77 (ушир.с, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,2-7,15 (м, 1H), 6,99 (ушир.с, 1H), 8,86 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 5,45 (ушир.с, 2H), 2,02 (с, 3H).

ф) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(5-амино-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамида (3,0 г, 11,44 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (2,52 г, 11,44 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,663 г, 11,44 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 45%-ным выходом (2,4 г).

г) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору N-(5-(4-бром-2-нитрофениламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид (3,2 г, 6,92 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют раствор хлорида аммония (3,7 г, 69,22 ммоль, 10 экв.) в воде (15 мл) и цинке (4,53 г, 69,22 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 87%-ным выходом (2,6 г).

h) N-(5-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 1г) (2,6 г, 6,01 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и

сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 60%-ным выходом (1,6 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,41 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,53-7,41 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 2,11 (с, 3H).

и) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1h) (1,5 г, 3,39 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,847 г, 4,07 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl_2 (0,553 г, 0,678 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (1,08 г, 10,18 ммоль, 3,0 экв.), затем обрабатывают по методике, описанной в примере 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 80% этилацетат в гексане) с получением продукта с 67%-ным выходом (1,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,2 (1H, с), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,8-7,68 (м, 2H), 7,6-7,45 (м, 4H), 7,27 (т, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,2 мин).

Пример 2. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-амин.

К раствору N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамида из примера 1 (1,0 г, 2,26 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (800 мг, 20 ммоль, 8,9 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 66%-ным выходом (0,6 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 401,41; найденная масса: 402,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,198 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 2а) (50 мг, 0,125 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (20 мг, 0,249 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (17 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят водой и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 33%-ным выходом (20 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,26 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,57 (т, 3H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,17 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,34 мин).

Пример 3. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 1 с применением методик из примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,29 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,78-7,62 (м, 3H), 7,57 (ушир.с, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,29 (квartet, 2H), 1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,53; найденная масса: 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,41 мин).

Пример 4. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 1 с применением методик из примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,29 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75-7,56 (м, 5H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 1H), 1,3 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 507,55; найденная масса: 508,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,47 мин).

Пример 5. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 1 с применением методик из примера 2 и хлорида циклопропансульфоната. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,29 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 3H), 7,6 (с, 2H), 7,5-7,46 (м, 2H), 7,3-7,25 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,88-2,85 (м, 1H), 1,02-1,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 505,54; найденная масса: 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,517 мин).

Пример 6. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопентансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 1 с применением методик из примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,25 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 3H), 7,6-7,59 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,3-7,25 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83-3,78 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 4H), 1,69-1,64 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 533,59; найденная масса: 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,57 мин).

Пример 7. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 1 с применением методик из примера 2. ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,57 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96-7,95 (м, 2H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 4H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,5 (ушир.с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 1H), 3,88 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 541,57; найденная масса: 542,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,642 мин).

Пример 8. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1h) (7 г, 15,83 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (200 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют N,N-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин из промежуточного примера 1 (6,3 г, 23,74 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (1,83 г, 1,583 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (5,03 г, 47,5 ммоль, 3,0 экв.), затем обрабатывают по методике из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (нейтральная окись алюминия, 80% этилацетат в гексане) с получением продукта с 19%-ным выходом (1,5 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,45 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,4-7,55 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 1H), 4,56 (т, 2H), 3,65-3,63 (м, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 500,54; найденная масса: 501,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,277 мин).

Пример 9. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 5-(5-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 8 (1,5 г, 3,0 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляют водный раствор NaOH (1,5 г, 37,5 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 58%-ным выходом (0,8 г).

б) N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 9а) (200 мг, 0,436 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (69 мг, 0,872 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (75 мг, 0,654 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (30 мг). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,66 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81-7,7 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 3H), 7,5-7,44 (м, 2H), 7,3-7,25 (м, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,75-2,73 (м, 2H), 2,12 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 536,6; найденная масса: 537,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,26 мин).

Пример 10. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 8 с применением методик из примера 9. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,35 (с, 1H), 9,2-9,4 (ушир.с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,6-7,8 (м, 2H), 7,6 (с, 2H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 1H), 4,55 (т, 2H), 3,65-3,63 (м, 2H), 3,3 (квartet, 2H), 2,85 (с, 6H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 550,62; найденная масса: 551,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,365 мин).

Пример 11. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 8 с применением методик из примера 9. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,9-7,95 (д, 2H), 7,55-7,7 (м, 5H), 7,45-7,5 (м, 2H), 7,05-7,1 (м, 2H), 4,32 (т, 2H), 3,44-3,39 (м, 1H), 2,85 (т, 2H), 2,3 (с, 6H), 1,4 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 564,65; найденная масса: 565,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,507 мин).

Пример 12. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают с применением методик из примера 8 с применением соединения из промежуточного примера 2. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,43 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,6 (т, 2H), 3,93-3,88 (м, 4H), 3,67-3,63 (м, 4H), 3,82-3,78 (м, 2H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,58; найденная масса: 543,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,24 мин).

Пример 13. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 12 с применением методик из примера 9. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,7-7,8 (м, 2H), 7,6-7,7 (м, 1H), 7,55-7,6 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 1H), 4,59 (т, 2H), 4,0 (м, 4H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,5 (м, 4H), 3,18 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 578,63; найденная масса: 579,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,383 мин).

Пример 14. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 12 с применением методик из примера 9. 1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,35 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,58 (с, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,59 (т, 2H), 4,0-3,92 (м, 4H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,5-3,41 (м, 4H), 3,29 (квartet, 2H), 1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 592,66; найденная масса: 593,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,419 мин).

Пример 15. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 12 с применением методик из примера 9. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,5 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,5 (с, 2H), 7,1-7,15 (м, 2H), 4,33 (т, 2H), 3,67 (т, 4H), 3,46-3,39 (м, 1H), 2,85 (т, 2H), 2,52 (т, 4H), 1,4 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 606,69; найденная масса: 607,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,62 мин).

Пример 16. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 12 с применением методик из примера 9 и хлорида циклопропансульфонилла. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,6 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 4H), 4,24 (т, 2H), 3,56 (т, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,42 (т, 4H), 0,91-0,88 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 604,67; найденная масса: 605,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,68 мин).

Пример 17. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(2',4'-Дифтор-5-(4-йод-2-нитрофениламино)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1е) (4,6 г, 17,54 ммоль), 1-фтор-4-йод-2-нитробензола из промежуточного примера 3 (4,683 г, 17,54 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (1,22 г, 21,05 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 76%-ным выходом (6,8 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,15 (ушир.с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,39 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 2,06 (с, 3H).

б) N-(5-(2-Амино-4-йодфениламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения: из примера 17а) (3,0 г, 5,89 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют раствор хлорида аммония (1,26 г, 23,56 ммоль, 4 экв.) в воде (5 мл) и цинк (1,54 г, 23,56 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют с получением продукта с 77%-ным выходом (2,18 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,85 (ушир.с, 1H), 7,44 (квartet, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,53 (ушир.с, 1H), 5,03 (ушир.с, 2H), 2,0 (с, 3H).

в) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-йод-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17б) (2,18 г, 4,55 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 47%-ным выходом (1,05 г).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-((триметилсилил)этинил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 17с) (0,7 г, 1,43 ммоль) в ДМФ- Et_3N (1:1; 20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 15 мин. $Pd(PPh_3)_4$ (0,165 г, 0,143 ммоль, 0,1 экв.), йодид меди(I) (0,027 г, 0,143 ммоль, 0,1 экв.) и этинилтриметилсилан (0,4 мл, 2,86 ммоль, 2 экв.) добавляют последовательно, и смесь перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 60% этилацетат в гексане) с получением продукта с 68%-ным выходом (0,45 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,79 (ушир.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,78-7,7 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,29-7,24 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 0,23 (с, 9H).

е) N-(5-(5-Этинил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения: из примера 17д) (0,41 г, 0,9 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляют ТВАФ (1М в ТГФ; 0,28 мл, 1,07 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют над слоем двуокиси кремния: и дистиллируют с получением продукта с 89%-ным выходом (0,31 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,34-7,27 (м, 1H), 4,2 (с, 1H), 2,16 (с, 3H).

ф) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е) (115 мг, 0,297 ммоль), азид натрия (19 мг, 0,297 ммоль, 1,0 экв.), метилйодид (42 мг, 0,297 ммоль, 1,0 экв.), аскорбат натрия (59 мг, 0,297 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрат сульфата меди (37 мг, 0,149 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ТГФ и воде (1:1:1, 3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат. Неочищенный продукт очища-

ют препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 15%-ным выходом (20 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,7-7,95 (м, 4H), 7,4-7,55 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 1H), 4,1 (с, 3H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 444,44; найденная масса: 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,039 мин).

Пример 18. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 17 (300 мг, 0,675 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (338 мг, 8,44 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 44%-ным выходом (0,12 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 402,4; найденная масса: 403,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,03 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 18а) (90 мг, 0,224 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (35 мг, 0,447 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (26 мг, 0,224 ммоль, 1,0 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель удаляют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (14 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,31 (с, 1H), 8,84 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,8-7,74 (м, 2H), 7,59 (д, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,18 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,49; найденная масса: 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,357 мин).

Пример 19. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 17 с применением методик из примера 18. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,9 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,9-7,87 (м, 3H), 7,71-7,62 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,28-7,24 (м, 1H), 4,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,56; найденная масса: 543,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,52 мин).

Пример 20. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е) (115 мг, 0,297 ммоль), 2-азидо-N,N-диметиламина (34 мг, 0,297 ммоль, 1,0 экв.), аскорбата натрия (59 мг, 0,297 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (37 мг, 0,149 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ТГФ и воде (1:1:1, 3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 27%-ным выходом (40 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,45 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,81-7,72 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,3-7,25 (м, 1H), 4,82 (ушир.с, 2H), 3,59 (ушир.с, 2H), 2,78 (ушир.с, 6H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 501,53; найденная масса: 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,259 мин).

Пример 21. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 17е) с применением методик из примера 20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,82-7,72 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,3-7,25 (м, 1H), 4,89 (т, 2H), 4,09 (м, 4H), 3,76 (м, 2H), 2,54-2,46 (м, 4H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 543,57; найденная масса: 544,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,277 мин).

Пример 22. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(2',4'-Дифтор-5-(4-формил-2-нитрофениламино)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1е) (4,3 г, 16,4 ммоль), 4-фтор-3-нитробензальдегида из промежуточного примера 4 (2,46 г, 16,4 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,95 г, 16,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 45%-ным выходом (3,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,22 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 7,93-7,9 (м, 1H), 7,73-7,58 (м, 3H), 7,43-7,2 (м, 5H), 2,07 (с, 3H).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(2-нитро-4-(оксазол-5-ил)фениламино)бифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 22а) (2,0 г, 4,86 ммоль) в метаноле добавляют карбонат калия (0,74 г, 5,35 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ. Добавляют изоцианид толуолсульфонилметила (1,044 г, 5,35 ммоль, 1,1 экв.), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Метанол отгоняют, и воду добавляют к неочищенному остатку. Смесь экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 64%-ным выходом (1,4 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,17 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 2,07 (с, 3H).

в) N-(5-(2-Амино-4-(оксазол-5-ил)фениламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 22b) (1 г, 2,22 ммоль) в метаноле (35 мл) и этилацетате (15 мл) добавляют 10% Pd/C (200 мг, 0,2 экв.), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 86%-ным выходом (0,3 г).

d) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 22с) (1,5 г, 3,57 ммоль) и муравьиной кислоты (6 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 52%-ным выходом (0,8 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,44 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82-7,73 (м, 5H), 7,52 (с, 1H), 7,5-7,2 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 2,11 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,41; найденная масса: 431,2 [M+H]⁺ (ву: 1,42 мин).

Пример 23. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

a) 2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 22 (800 мг, 1,86 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (640 мг, 16 ммоль, 8,6 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 69%-ным выходом (0,5 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 388,37; найденная масса: 389,1 [M+H]⁺ (ву: 1,517 мин).

b) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 230a) (100 мг, 0,258 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (40 мг, 0,515 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонилла (35 мг, 0,309 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 10%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,8-7,76 (м, 4H), 7,6-7,56 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 3,18 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 466,46; найденная масса: 467 [M+H]⁺ (ву: 1,553 мин).

Пример 24. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 22 с применением методик из примера 23. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,8-7,73 (м, 4H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 3,29 (квartet, 2H), 1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,49; найденная масса: 481,1 [M+H]⁺ (ву: 1,517 мин).

Пример 25. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 22 с применением методик из примера 23. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,5-7,43 (м, 2H), 7,3-7,25 (м, 1H), 3,49-3,47 (м, 1H), 1,3 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 495,41; найденная масса: 496,1 [M+H]⁺ (ву: 1,66 мин).

Пример 26. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 22 с применением методик из примера 23. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,9 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 528,53; найденная масса: 529,1 [M+H]⁺ (ву: 1,641 мин).

Пример 27. N-(5-(5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,15 (ушир.с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,3-7,25 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 457,47; найденная масса: 458 [M+H]⁺ (ву: 0,75 мин).

Пример 28. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 1h) (5 г, 11,31 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют пиразол (5 г, 73,49 ммоль, 6,5 экв.), оксид меди (I) (4,86 г, 33,92 ммоль, 3,0 экв.) и карбонат цезия (14,73 г, 45,22 ммоль, 4,0 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке (нейтральная окись алюминия, 1% метанол в ДХМ) с получением продукта с 49%-ным выходом (2,4 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,9-8,0 (м, 1H), 7,7-7,9 (м, 4H), 7,4-7,6 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 1H), 6,6 (м, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,42; найденная масса: 430,4 [M+H]⁺ (ву: 1,46 мин).

Пример 29. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 28 (2,4 г, 5,59 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляют водный раствор NaOH (2,4 г, 60 ммоль, 10,7 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 69% выходом (1,5 г).

б) N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 29а) (250 мг, 0,645 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (102 мг, 1,29 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонила (100 мг, 0,877 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 33%-ным выходом (100 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,25 (д, 2H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 465,48; найденная масса: 466,1 [M+H]⁺ (ву: 1,606 мин).

Пример 30. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 28 с применением методик из примера 29. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3-10,4 (ушир.с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,9-7,95 (дд, 1H), 7,7-7,8 (м, 3H), 7,55 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,3 (м, 1H), 6,55 (м, 1H), 4,1 (кв, 2H), 1,2-1,3 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,1 [M+H]⁺ (ву: 1,641 мин).

Пример 31. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 28 с применением методик из примера 29. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,78-7,75 (м, 3H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,5-7,48 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,6 (с, 1H), 3,5-3,46 (м, 1H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,53; найденная масса: 494,1 [M+H]⁺ (ву: 1,61 мин).

Пример 32. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 28 с применением методик из примера 29 и хлорида циклопропансульфонила. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,85-7,76 (м, 3H), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,59-6,57 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 1H), 1,04-1,02 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 491,51; найденная масса: 492,1 [M+H]⁺ (ву: 1,659 мин).

Пример 33. 1-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 29а) (250 мг, 0,645 ммоль) в н-бутаноле добавляют ТЭА (200 мг, 1,98 ммоль, 3,05 экв.), затем 2-(изоцианатометил)фуран (160 мг, 1,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 18%-ным выходом (60 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,07 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,84-7,71 (м, 3H), 7,64-7,6 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,82 (т, 1H), 6,58-6,56 (м, 1H), 6,41-6,4 (м, 1H), 6,28-6,27 (м, 1H), 4,32 (д, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 510,49; найденная масса: 511,1 [M+H]⁺ (ву: 1,59 мин).

Пример 34. N-(5-(5-(1H-Имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 28. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,44 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (д, 2H), 7,79-7,71 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,42; найденная масса: 430,2 [M+H]⁺ (ву: 0,21 мин).

Пример 35. N-(2',4'-Дифтор-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,5'-бибензо[d]имидазол-1'-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 28. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,66 (с, 1H), 8,15 (т, 1H), 7,86-7,75 (м, 4H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,18-7,1 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 4H), 2,2 (с, 3H), 1,91-1,85 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 483,51; найденная масса: 484,2 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

Пример 36. N-(5-(5-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 17с) (60 мг, 0,123 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (35 мг, 0,135 ммоль, 1,1 экв.) и смесь дегазируют в течение еще 5 мин.

Добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,025 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (39 мг, 0,369 ммоль, 3,0 экв.) и обрабатывают по методике примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 25%-ным выходом (15 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 2H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H); 7,27 (дт, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 5H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 497,54; найденная масса: 498,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,59 мин).

Пример 37. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(4-(1-(5-ацетидамо-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор соединения из примера 17с) (150 мг, 0,306 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат из промежуточного примера 5 (173 мг, 0,460 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 0,0613 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (97 мг, 0,92 ммоль, 3,0 экв.) и обрабатывают по методике примера 1d). Неочищенный остаток продукта получают с 64%-ным выходом (120 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 37а) (120 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 0°C добавляют HCl в дискане и перемешивают при КТ в течение 30 мин. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 24%-ным выходом (25 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,70-8,68 (м, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 8,06 (с, 2H), 7,78 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,68 (дд, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,27 (дт, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 4H), 2,28-2,17 (м, 4H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,22 мин).

Пример 38. 1-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил)-3-циклопентилмочевина.

К раствору соединения из примера 29а) (200 мг, 0,52 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) добавляют триэтиламин (157 мг, 1,56 ммоль, 3 экв.), затем изоцианатоциклопентан (115 мг, 1,3 ммоль, 1,04 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 15%-ным выходом (39 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,83 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,90 (дд, 2H), 7,82-7,70 (м, 3H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (дт, 1H), 7,34 (ушир.с, 1H), 7,25 (дт, 1H), 6,57-6,56 (м, 1H), 6,46 (д, 1H), 4,0-3,93 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 4H), 1,43-1,39 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,53; найденная масса: 499,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,66 мин).

Пример 39. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 20 (450 мг, 0,9 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (450 мг, 11,25 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 77%-ным выходом (0,32 г).

б) N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 39а) (80 мг, 0,174 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют пиридин (28 мг, 0,35 ммоль, 2 экв.), затем хлорид метансульфоната (22 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 11%-ным выходом (10 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 4,88 (т, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,89 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 537,58; найденная масса: 538,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,243 мин).

Пример 40. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 20 с применением методик из примера 39. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,37 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,83 (д, 1H), 7,82-7,76 (м, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,48-7,47 (м, 2H), 7,29 (дт, 1H), 4,89-4,86 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,30 (квартет, 2H), 2,90 (с, 6H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 551,61; найденная масса: 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,282 мин).

Пример 41. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 20 с применением методик из примера 39. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,59 (д, 2H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,29 (дт, 1H), 4,88 (т, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 565,64; найденная масса: 566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,402 мин).

Пример 42. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 20 с применением методик из примера 39 и хлорида циклопропансульфонила. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,93 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,68-7,58 (м, 4H), 7,17-7,10 (м, 2H), 4,95 (т, 2H), 3,85 (т, 2H), 3,02 (с, 6H), 2,78-2,71 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 2H), 1,05-1,01 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 563,62; найденная масса: 564,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,412 мин).

Пример 43. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 20 с применением методик из примера 39. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,92 (с, 1H), 8,73 (д, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,90-7,88 (м, 3H), 7,70-7,62 (м, 4H), 7,55-7,38 (м, 5H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,90-4,87 (м, 2H), 3,73 (т, 2H), 2,89 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 599,65; найденная масса: 600,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,75 мин).

Пример 44. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е), 4-азидо-2-метилбутан-2-ола из промежуточного примера 6 (0,16 г, 1,25 ммоль, 1,0 экв.), аскорбата натрия (0,25 г, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,155 г, 0,62 ммоль, 0,5 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл), DMSO (2 мл) и воде (2 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 62%-ным выходом (0,4 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,43 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,84-7,81 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 4,51-4,56 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,05-1,99 (т, 2H), 1,18 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 516,54; найденная масса: 517,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,226 мин).

Пример 45. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 4-(4-{1-(5-Амино-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол.

К раствору соединения из примера 44 (400 мг, 0,77 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют водный раствор NaOH (385 мг, 9,63 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 38%-ным выходом (140 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 45а) (70 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют пиридин (24 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.), затем хлорид метансульфонила (19 мг, 0,165 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 1,2%-ным выходом (1 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,30 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 4,49 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,02 (м, 2H), 1,18 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 552,60; найденная масса: 553,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,352 мин).

Пример 46. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 44 с применением методик из примера 45. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,29 (дт, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 3,30 (квartet, 2H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,26 (т, 3H), 1,16 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 566,62; найденная масса: 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,42 мин).

Пример 47. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 44 с применением методик из примера 45 и хлорида циклопропансульфонила. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,09 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,69-7,60 (м, 4H), 7,17-7,10 (м, 2H), 4,62-4,58 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 2H), 1,29-1,15 (м, 8H), 1,10-1,02 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 578,63; найденная масса: 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,449 мин).

Пример 48. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-{1-(2-морфолиноэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)би-

фенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 21 (1 г, 1,9 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют водный раствор NaOH (0,95 г, 23,8 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 63%-ным выходом (600 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 48а) (80 мг, 0,159 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют пиридин (25 мг, 0,318 ммоль, 2 экв.), затем хлорид метансульфоната (21 мг, 0,191 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2б). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,94-7,92 (д, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,27 (дт, 1H), 4,89 (м, 2H), 3,96-3,94 (м, 6H), 3,77 (м, 4H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 579,62; найденная масса: 580,2 [M+H]⁺ (ву: 0,29 мин).

Пример 49. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 21 с применением методик из примера 48. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,63 (с, 2H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 4,93 (м, 2H), 4,0 (м, 6H), 3,70 (м, 4H), 3,34 (квartet, 2H), 1,30 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 593,65; найденная масса: 594,2 [M+H]⁺ (ву: 0,36 мин).

Пример 50. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 21 с применением методик из примера 48 и хлорида циклопропансульфоната. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,9 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,9-7,87 (м, 3H), 7,71-7,62 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 4H), 7,28-7,24 (м, 1H), 4,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 605,6; найденная масса: 606,2 [M+H]⁺ (ву: 0,367 мин).

Пример 51. N-(5-(5-(1-Циклопентил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 17е) (100 мг, 0,258 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) в герметично закрытой пробирке продувают N₂ в течение 20 мин с последующим добавлением азидоциклопентана из промежуточного примера 7 (34 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.) и йодида меди (5 мг, 0,0258 ммоль, 0,1 экв.), и перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 14%-ным выходом (18 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,55 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (ушир.с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,19-2,12 (м, 5H), 1,96-1,90 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,53; найденная масса: 499,2 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 52. N-(5-(5-(1-Циклобутилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 17е) с применением соединения из промежуточного примера 8 и методики из примера 51. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92-7,90 (д, 1H), 7,82-7,71 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 4,42 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,05 (м, 3H), 1,90-1,83 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,53; найденная масса: 499,2 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 53. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(4'-Фтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1с) (10,0 г, 38,6 ммоль) с применением методики из примера 1d) и 4-фторфенилбороновой кислоты (6,48 г, 46,3 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 86%-ным выходом (9,1 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,53 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (т, 1H), 7,86-7,74 (м, 2H), 7,41 (т, 2H), 7,15 (т, 1H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 274,25; найденная масса: 274,8 [M+H]⁺ (ву: 1,52 мин).

б) N-(5-Амино-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53а) (11,0 г, 40,1 ммоль) с применением методики из примера 1е) с получением соединения с 92%-ным выходом (9,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,73 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,26 (т, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,02 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 244,26; найденная масса: 245,1 [M+H]⁺ (ву: 0,312 мин).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53б) (9,0 г, 36,85 ммоль) с применением методики из примера 1f). Реакционную смесь гасят водой. Выпавший осадок фильтруют, промывают холодной водой и гексаном и сушат в высоком вакууме с получением продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета с 92%-ным выходом (15,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,14 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69-7,62 (м, 5H), 7,35-7,24 (м, 4H), 2,07 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 444,25; най-

денная масса: 446,1 [M+H]⁺ (ву: 1,84 мин).

d) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53с) (15 г, 33,77 ммоль) с применением методики из примера 1g) с получением продукта с 93%-ным выходом (13,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,84 (1H, с), 7,53-7,49 (м, 3H), 7,31-7,25 (м, 4H), 6,98-6,91 (м, 2H), 6,88-6,62 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 2,01 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 414,27; найденная масса: 416 [M+H]⁺ (ву: 1,73 мин).

e) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53d) (13,0 г, 31,38 ммоль) с применением методики из примера 1h) с получением продукта с 68%-ным выходом (9,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,38 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,7-7,67 (м, 1H), 7,63-7,62 (м, 1H), 7,54-7,5 (м, 1H), 7,36 (т, 2H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 424,27; найденная масса: 425,1 [M+H]⁺ (ву: 1,925 мин).

f) N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53e) (1,3 г, 3,06 ммоль) с применением методики из примера 1i) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,765 г, 3,68 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 46%-ным выходом (0,6 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,4 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,0 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,8 (м, 3H), 7,65 (м, 2H), 7,4 (т, 2H), 3,9 (с, 3H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 425,46; найденная масса: 425,9 [M+H]⁺ (ву: 1,13 мин).

Пример 54. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

a) 4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 53 (0,6 г, 1,41 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют водный раствор NaOH (451 мг, 11,3 ммоль, 8,0 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 44%-ным выходом (0,24 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 383,42; найденная масса: 384,1 [M+H]⁺ (ву: 1,004 мин).

b) N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 54a) (50 мг, 0,125 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (20 мг, 0,249 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (17 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 33%-ным выходом (20 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,23 (ушир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,85-7,8 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,38 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,51; найденная масса: 461,9 [M+H]⁺ (ву: 1,3 мин).

Пример 55. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 53 с применением методик из примера 54. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (ушир.с, 1H), 9,35 (ушир.с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,76-7,7 (м, 3H), 7,6-7,57 (м, 2H), 7,39 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,31 (квартет, 2H), 1,27 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 475,54; найденная масса: 475,9 [M+H]⁺ (ву: 1,38 мин).

Пример 56. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 53 с применением методик из примера 54. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,28 (ушир.с, 1H), 8,92 (ушир.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,71-7,67 (м, 3H), 7,56 (д, 2H), 7,38 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 489,56; найденная масса: 490,2 [M+H]⁺ (ву: 1,46 мин).

Пример 57. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 53 с применением методик из примера 54 и хлорида циклопропансульфоната. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,28 (с, 1H), 9,1 (ушир.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, 2H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,74-7,71 (м, 3H), 7,59 (с, 2H), 7,39 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,91-2,89 (м, 1H), 1,03 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 487,55; найденная масса: 488,1 [M+H]⁺ (ву: 1,42 мин).

Пример 58. 1-Циклопентил-3-(4'-фтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)мочевина.

К раствору соединения из примера 54a) (100 мг, 0,261 ммоль) в н-бутаноле добавляют триэтиламин (79 мг, 0,783 ммоль, 3,0 экв.), затем изоцианатоциклопентан (58 мг, 0,522 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 31%-ным выходом (40 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,84 (ушир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,36 (т, 2H), 6,4 (д, 1H), 4,1-3,8 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,89-1,83

(м, 2Н), 1,69-1,5 (м, 4Н), 1,45-1,38 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 494,56; найденная масса: 494,8 [M+H]⁺ (ву: 1,51 мин).

Пример 59. 1-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

К раствору соединения из примера 54а) (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ при 0°C добавляют фосген (20% в толуоле) (0,1 мл, 0,195 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C и 30 мин при КТ. Добавляют 1-метилпиперидин-4-амин (18 мг, 0,156 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь гасят добавлением воды и экстрагируют 8% метанол/ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 44% выходом (30 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,48 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,89-7,85 (м, 4Н), 7,72-7,55 (м, 6Н), 7,39 (с, 1Н), 7,2 (т, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,89-3,84 (м, 1Н), 3,42-3,33 (м, 2Н), 3,05-3,0 (м, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,17-2,13 (м, 2Н), 1,85-1,81 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 523,6; найденная масса: 524 [M+H]⁺ (ву: 0,2 мин).

Пример 60. 1-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

Соединение получают из соединения из примера 54а) с применением методики из примера 58. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,1 (с, 1Н), 8,1 (с, 1Н), 8,02 (с, 2Н), 7,93 (с, 1Н), 7,85-7,81 (м, 2Н), 7,74-7,67 (м, 3Н), 7,53 (д, 1Н), 7,44 (д, 1Н), 7,22 (т, 2Н), 6,37-6,34 (м, 1Н), 6,3-6,29 (м, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 506,53; найденная масса: 507,1 [M+H]⁺ (ву: 1,44 мин).

Пример 61. 1-(4'-Фтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)-3-((5-метилфуран-2-ил)метил)мочевина.

Соединение получают из соединения из примера 54а) с применением методик из примера 58. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,51 (с, 1Н), 8,1 (с, 1Н), 8,02 (с, 2Н), 7,93 (с, 1Н), 7,85-7,73 (м, 4Н), 7,65 (м, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,22 (т, 2Н), 6,2-6,14 (м, 1Н), 5,9-5,81 (м, 1Н), 4,38 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 520,56; найденная масса: 521,1 [M+H]⁺ (ву: 1,51 мин).

Пример 62. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 53е) с применением методик из примера 53. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,14-8,06 (м, 3Н), 7,85-7,75 (м, 4Н), 7,68-7,66 (м, 2Н), 7,38 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,65-3,63 (м, 2Н), 2,85 (д, 6Н), 2,13 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 482,55; найденная масса: 483,1 [M+H]⁺ (ву: 0,19 мин).

Пример 63. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 54. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,84-7,8 (м, 2Н), 7,76-7,64 (м, 3Н), 7,55-7,52 (м, 2Н), 7,38 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,65-3,62 (м, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 2,86 (д, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 518,61; найденная масса: 519 [M+H]⁺ (ву: 0,22 мин).

Пример 64. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 54. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,83-7,78 (м, 2Н), 7,72-7,63 (м, 3Н), 7,54-7,51 (м, 2Н), 7,38 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,65-3,62 (м, 2Н), 3,3 (квartet, 2Н), 2,86 (д, 6Н), 1,27 (т, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 532,63; найденная масса: 533 [M+H]⁺ (ву: 0,25 мин).

Пример 65. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 54. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,83-7,79 (м, 2Н), 7,71-7,65 (м, 3Н), 7,56-7,53 (м, 2Н), 7,38 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,67-3,64 (м, 2Н), 3,52-3,49 (м, 1Н), 2,85 (д, 6Н), 1,32 (д, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 546,66; найденная масса: 547,2 [M+H]⁺ (ву: 0,507 мин).

Пример 66. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 54 и хлорида циклопропансульфонила. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,26 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,82-7,79 (м, 2Н), 7,73-7,67 (м, 3Н), 7,56 (д, 2Н), 7,39 (т, 2Н), 4,57 (т, 2Н), 3,65-3,62 (м, 2Н), 2,9-2,87 (м, 1Н), 2,86 (д, 6Н), 1,02 (д, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 544,64; найденная масса: 546,2 [M+H]⁺ (ву: 0,401 мин).

Пример 67. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 54. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,9 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,72-7,68 (м, 3H), 7,66-7,61 (м, 4H), 7,41-7,33 (м, 5H), 4,57 (т, 2H), 3,66-3,63 (м, 2H), 2,85 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 580,68; найденная масса: 581,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,781 мин).

Пример 68. 1-Циклопентил-3-(5-(5-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)мочевина.

Соединение получают из соединения из примера 62 с применением методик из примера 58. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,33 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 3H), 7,68-7,6 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,36 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 2H), 2,86 (д, 6H), 1,89-1,82 (м, 2H), 1,7-1,53 (м, 4H), 1,45-1,37 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 551,66; найденная масса: 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,61 мин).

Пример 69. N-(4'-Фтор-5-(5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают с применением методик из примера 53. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,41 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,15-8,07 (м, 3H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 3H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,38 (т, 2H), 6,95 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 452,48; найденная масса: 453,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,571 мин).

Пример 70. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 53е) (1,0 г, 2,36 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют пиразол (1,0 мг, 14,87 ммоль, 6,3 экв.), оксид меди(II) (1,0 г, 7,08 ммоль, 3,0 экв.) и карбонат цезия (3,0 г, 9,204 ммоль, 3,9 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 62%-ным выходом (0,6 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,39 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,9 (м, 2H), 7,82-7,56 (м, 4H), 7,65 (д, 1H), 7,37 (т, 2H), 6,56 (т, 1H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 411,43; найденная масса: 412,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,43 мин).

Пример 71. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 70 (0,6 г, 1,46 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляют водный раствор NaOH (1,0 г, 25 ммоль, 17,1 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 84%-ным выходом (0,45 г).

б) N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 71а) (150 мг, 0,406 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (0,5 мл, 6,21 ммоль, 15,3 экв.), затем хлорид метансульфоната (70 мг, 0,609 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 17%-ным выходом (30 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,23 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,85-7,8 (м, 3H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,54-7,53 (м, 2H), 7,38 (т, 2H), 6,56 (т, 1H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,48; найденная масса: 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,575 мин).

Пример 72. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фторбифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 70 с применением методик из примера 71. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,84-7,76 (м, 4H), 7,7-7,69 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 2H), 7,4-7,36 (м, 2H), 6,57-6,56 (м, 1H), 3,3 (квartet, 2H), 1,27 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,51; найденная масса: 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,563 мин).

Пример 73. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

а) N-[3-(5-Метилфуран-2-ил)-5-нитрофенил]ацетамид.

К раствору N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида из примера 1с) (5 г, 19,23 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (200 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метилфуран-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,9 г, 28,85 ммоль), карбонат натрия (8,15 г, 76,92 ммоль) и воду (20 мл), и смесь дегазируют барботированием N_2 в течение 15 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,2 г, 3,846 ммоль), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь доводят до КТ, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 80%-ным выходом (4,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,45 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,2 (д, 2H), 7,1 (с, 1H), 6,2 (с, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), рассчитанная масса: 260,25; найденная масса: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,578 мин).

б) N-[3-Амино-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил]ацетамид.

К раствору соединения из примера 73а) (4,0 г, 15,384 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют 10%-

ный палладий на угле (500 мг), и смесь перемешивают при КТ в атмосфере водорода (баллон под давлением) в течение 6 ч. Смесь фильтруют над слоем целита и промывают метанолом. Растворитель выпаривают с получением соединения с 95%-ным выходом (3,3 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,6 (с, 1H), 7,0 (д, 2H), 6,45 (д, 2H), 6,2 (с, 1H), 5,2 (с, 2H), 2,4 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), рассчитанная масса: 230,26; найденная масса: 231,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,212 мин).

с) N-[3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил]ацетамид.

К раствору соединения из примера 73b) (5 г, 22,73 ммоль) в безводном ДМФ (25 мл) добавляют 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (7,09 г, 27,3 ммоль) и оторид калия (1,32 г, 22,73 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Смесь доводят до КТ, и ДМФ удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (50% этилацетат в гексане) с получением соединения с 65%-ным выходом (6 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,2 (с, 1H), 9,6 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,7 (с, 2H), 7,5 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 6,7 (д, 1H), 2,9 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), рассчитанная масса: 430,25; найденная масса: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,85 мин).

д) N-[3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил]ацетамид.

К раствору соединения из примера 73с) (6,0 г, 13,945 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют порошок железа (500 мг) и 50%-ный водный раствор хлорида кальция (10 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч и фильтруют через слой целита. Слой целита промывают этилацетатом (200 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (20% этилацетат в гексане) с получением соединения с 98%-ным выходом (5,5 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,8 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,9 (м, 3H), 6,7 (м, 2H), 6,5 (д, 1H), 5,2 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), рассчитанная масса: 400,27; найденная масса: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,695 мин).

е) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

Муравьиную кислоту (10 мл) добавляют к соединению из примера 73d) (5 г, 12,49 ммоль) при КТ, и затем смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту удаляют, и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (3% метанол в хлороформе) с получением соединения с 58%-ным выходом (3,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,9 (с, 2H), 7,6 (м, 2H), 7,5 (м, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,3 (д, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), рассчитанная масса: 410,26; найденная масса: 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,616 мин).

ф) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 73е) (100 мг, 0,244 ммоль) в 1,2-диметоксизтане (10 мл) добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,043 г, 0,341 ммоль), карбонат натрия (0,0755 г, 0,731 ммоль) и воду (2,0 мл), и смесь дегазируют в течение 15 мин барботированием N_2 . Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0563 г, 0,0487 ммоль), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь доводят до КТ, затем гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 10%-ным выходом (10 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,2 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,8-8,1 (с, 4H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,0 (с, 1H), 6,3 (с, 1H), 3,9 (м, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,15 (с, 4H), рассчитанная масса: 411,46; найденная масса: 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,809 мин).

Пример 74. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)этансульфонамид.

а) 3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)анилин.

Смесь КОН (0,614 г, 10,94 ммоль) и соединение из примера 73 (3,0 г, 7,29 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (2 мл) нагревают при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, и остаток очищают хроматографией на колонке с получением продукта с 92%-ным выходом (2,5 г).

б) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)-этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 74а) (0,1 г, 0,27 ммоль) в пиридине (1 мл) и ДХМ (2 мл) добавляют хлорид этансульфоната (0,1 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Растворитель удаляют, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 24%-ным выходом (0,03 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,2 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,5 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,0 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 2,4 (с, 3H), 1,4 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,54; найденная масса: 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,315 мин).

Пример 75. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 73 с применением методик из примера 74. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,5 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 5H), 7,5 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,0 (с, 3H), 3,5 (м, 1H), 2,4 (с, 3H), 1,5 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 475,56; найденная масса: 475,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,415 мин).

Пример 76. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 73 с применением методик из примера 74 и хлорида циклопропансульфонилла. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,5 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,5 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,0 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 1,0-1,5 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 473,55; найденная масса: 474,0 [M+H]⁺ (ву: 1,382 мин).

Пример 77. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 73 с применением методик из примера 74. Выход 0,03 г (25%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,55 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,9 (м, 4H), 7,6-7,7 (м, 5H), 7,5 (с, 2H), 7,4 (д, 1H), 7,2 (т, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,0 (с, 3H), 2,4 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 509,58; найденная масса: 509,9 [M+H]⁺ (ву: 1,482 мин).

Пример 78. 1-(Фуран-2-илметил)-3-(3-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)мочевина.

К раствору соединения из примера 74а) (0,1 г, 0,271 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют фосген (0,04 г, 0,406 ммоль) и фурфуриламин (0,029 г, 0,2977 ммоль) последовательно. Смесь нагревают при 60°C в течение 2 ч, растворитель выпаривают и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 15%-ным выходом (20 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,6 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,6-7,7 (м, 5H), 7,7 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 6,4 (с, 1H), 6,3 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,5 (с, 2H), 4,0 (с, 3H), 2,4 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,53; найденная масса: 493,1 [M+H]⁺ (ву: 1,415 мин).

Пример 79. 1-Циклопентил-3-(3-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)мочевина.

Соединение получают из соединения из примера 74а) с применением методики из примера 78. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 5H), 7,5 (с, 1H), 6,9 (д, 1H), 6,3 (с, 2H), 4,0 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 1,4-1,9 (м, 8H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,56; найденная масса: 481,2 [M+H]⁺ (ву: 1,517 мин).

Пример 80. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 74а) с применением методики из примера 78. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,5 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,8 (с, 2H), 7,6-7,7 (м, 3H), 7,5 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,0 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 3,6 (т, 4H), 3,8 (т, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 482,53; найденная масса: 483,1 [M+H]⁺ (ву: 0,814 мин).

Пример 81. N-(3-(5-(1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 73е) с применением методики из примера 73. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,1 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,7-8,0 (м, 4H), 7,6 (м, 3H), 7,0 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (д, 1H), 4,2 (т, 2H), 3,8 (т, 2H), 2,4 (с, 3H), 2,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 441,48; найденная масса: 442,1 [M+H]⁺ (ву: 0,436 мин).

Пример 82. N-(3-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-[5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 73е) с применением методик из примера 73. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,5 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,1 (м, 3H), 7,95 (м, 4H), 7,7 (м, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (с, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,7 (м, 2H), 3,0 (с, 6H), 2,4 (с, 3H), 2,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 468,55; найденная масса: 469,5 [M+H]⁺ (ву: 0,179 мин).

Пример 83. N-(3-(5-Метилфуран-2-ил)-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 73е) с применением методик из примера 73. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,5 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,1 (м, 3H), 7,95 (м, 3H), 7,7 (м, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,2 (д, 1H), 4,70 (т, 2H), 4,0 (м, 3H), 3,7 (т, 2H), 3,50 (м, 3H), 2,4 (с, 4H), 2,2 (с, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 510; найденная масса: 511,2 [M+H]⁺ (ву: 0,277 мин).

Пример 84. N-(3-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)-ацетамид.

К раствору соединения из примера 73е) (0,1 г, 0,243 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют пиразол (0,022 г, 0,0317 ммоль, 1,3 экв.), оксид меди(II) (0,01 г, 0,1 экв.) и карбонат цезия (0,158 г, 0,0487 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 110°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 68%-ным выходом (0,02 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,3 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,8-8,1 (м, 4H), 7,6-7,7 (м, 3H), 6,80 (д, 1H), 6,6 (т, 1H), 6,2 (д, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 397,43; найденная масса: 398,3 [M+H]⁺ (ву: 1,382 мин).

Пример 85. N-(3-(5-(1Н-Имидазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)-

ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 73е) с применением методик из примера 84. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,5 (с, 1H), 9,0 (м, 1H), 8,2 (м, 2H), 8,0 (с, 2H), 7,8 (м, 4H), 7,6 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,2 (д, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 397,43; найденная масса: 398,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,179 мин).

Пример 86. N-(3-(5-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(5-метилфуран-2-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 73е) с применением методик из примера 84. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (д, 2H), 7,8-8,1 (м, 4H), 7,6 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,2 (д, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 398,42; найденная масса: 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,914 мин).

Пример 87. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) 1-(3,5-Динитрофенил)-1H-пиррол.

Раствор 3,5-динитроанилина (10 г, 54,644 ммоль) и 2,5-диметокситетрагидрофурана (18,05 г, 136,61 ммоль, 2,5 экв.) в уксусной кислоте (122 мл) нагревают до 100°C в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживается ТСХ. Затем смесь доводят до КТ и выливают в ледяную воду. Остаток фильтруют, промывают водой (150 мл) и сушат с получением продукта с 54%-ным выходом (8,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 233,18; найденная масса: 233,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,667 мин).

б) 3-Нитро-5-пиррол-1-илфениламин.

К раствору 1-(3,5-динитрофенил)-1H-пиррола (8,2 г, 35,19 ммоль) и пиридина (10 мл) в этаноле (100 мл) при 80°C добавляют 20%-ный водный раствор сульфида аммония (38,4 мл, 140,76 ммоль, 4,0 экв.) в воде (10 мл). Смесь перемешивают при той же температуре в течение 4 ч. Смесь гасят ледяной водой (200 мл), и выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют. Отфильтрованное твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 98%-ным выходом (7,0 г).

с) N-(3-Нитро-5-пиррол-1-илфенил)ацетамид.

Уксусный ангидрид (7,0 мл) добавляют к 3-нитро-5-пиррол-1-илфениламину (7,0 г, 34,48 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и затем гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают холодной водой с получением беловатого твердого вещества. Твердое вещество сушат в высоком вакууме с получением продукта с 89%-ным выходом (7,52 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 245,23; найденная масса: 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,24 мин).

д) N-(3-Амино-5-пиррол-1-илфенил)ацетамид.

К раствору N-(3-нитро-5-пиррол-1-илфенил)ацетамида (7,51 г, 30,61 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют порошок железа (4,273 г, 76,53 ммоль, 2,5 экв.) и раствор хлорида кальция (8,49 г, 76,53 ммоль, 2,5 экв.) в воде (100 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч и затем фильтруют через слой целита. Слой целита промывают этилацетатом (200 мл), и объединенный органический слой промывают водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель выпаривают, и остаток очищают хроматографией на колонке (20%-ный этилацетат в гексане) с получением соединения с 87%-ным выходом (5,7 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,9 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,8 (с, 1H), 6,5 (м, 1H), 6,3 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,02 (с, 3H).

е) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору N-(3-амино-5-пиррол-1-ил-фенил)ацетамида (5 г, 23,23 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляют 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (5,11 г, 23,23 ммоль) и фторид калия (1,35 г, 23,23 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение ночи. Затем смесь доводят до КТ, и ДМФ удаляют в вакууме. Остаток подвергают флэш-хроматографии (50%-ный этилацетат в гексане) с получением соединения с 63%-ным выходом (6,1 г).

ф) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 87е) (6,0 г, 14,45 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют порошок железа (2,02 г, 36,12 ммоль, 2,5 экв.) и хлорид кальция (4,01 г, 36,12 ммоль, 2,5 экв.) с 50 мл воды. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч и затем фильтруют через слой целита. Слой целита промывают этилацетатом (100 мл), и объединенный органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель выпаривают, и остаток очищают хроматографией на колонке (20%-ный этилацетат в гексане) с получением соединения с 86%-ным выходом (4,8 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 385,26; найденная масса: 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,659 мин).

г) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Муравьиную кислоту (12 мл) добавляют к соединению из примера 87ф) (4 г, 10,38 ммоль) при КТ, и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают флэш-хроматографией на колонке (3%-ный метанол в хлороформе) с получением продукта с 76%-ным выходом (3,1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 395,25; найденная масса: 396,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,55 мин).

h) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)аце-

тамид.

К раствору соединения из примера 87g) (2,0 г, 5,06 ммоль) в 1,2-метоксиэтаноле (50 мл) добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,58 г, 7,59 ммоль, 1,5 экв.), карбонат натрия (1,34 г, 12,65 ммоль, 2,5 экв.) и воду (5,0 мл), и смесь дегазируют в течение 15 мин (N_2 барботирование). Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (2,92 г, 2,53 ммоль, 0,5 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с получением соединения с 60%-ным выходом (1,2 г). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,31 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 396,44; найденная масса: 396,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,63 мин).

Пример 88. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

а) 3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)анилин.

Смесь 20%-ного гидроксида натрия (5 мл) и соединения из примера 87 (1,15 г, 2,9 ммоль) в 25 мл этанола нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), и органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением продукта с 68%-ным выходом (0,7 г).

б) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 88a) (70 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют пиридин (0,5 мл) и хлорид метансульфоната (27 мг, 0,237 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Пиридин удаляют при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (10 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,2 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,7-7,61 (м, 3H), 7,45 (т, 2H), 7,38 (д, 2H), 6,33 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,2 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 432,5; найденная масса: 433,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,88 мин).

Пример 89. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 87 с применением методик из примера 88 и хлорида циклопропансульфоната. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,2 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 4H), 6,31 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,95 (м, 1H), 1,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 458,54; найденная масса: 459,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,29 мин).

Пример 90. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 87 с применением методик из примера 88. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,35 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 4H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 3H), 7,36 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,12-7,11 (м, 2H), 6,22 (т, 2H), 3,9 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 494,57; найденная масса: 495 $[M+H]^+$ (ву: 1,71 мин).

Пример 91. 1-(Фуран-2-илметил)-3-(3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)мочевина.

К раствору соединения из примера 88a) (70 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляют ТЭА (триэтиламин) (0,055 мл, 0,396 ммоль, 2,0 экв.) и 2-(изоцианатометил)фуран (29 мг, 0,237 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 40%-ным выходом (38 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,0 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,3 (м, 2H), 6,36-6,31 (м, 4H), 4,41 (с, 2H), 3,96 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 477,52; найденная масса: 478,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,393 мин).

Пример 92. 1-Циклопентил-3-(3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)мочевина.

Соединение получают из соединения из примера 87 с применением методик из примера 91. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,52 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88-7,84 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 6,35 (м, 2H), 4,1 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,05 (м, 2H), 1,8-1,6 (м, 4H), 1,51-1,48 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 465,55; найденная масса: 466,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,45 мин).

Пример 93. N-(3-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 87g) с применением методик из примера 87. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,82-7,8 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 6,21 (м, 2H), 4,32 (т, 2H), 3,0 (т, 2H), 2,4 (с, 6H), 2,08 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 453,23; найденная масса: 453,9 $[M+H]^+$ (ву: 0,112 мин).

Пример 94. N-(3-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 93 с применением методик из примера 88. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,91 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,91-7,89 (м, 2H), 7,7-7,59 (м, 5H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 6,32 (т, 2H), 4,57 (т, 2H), 3,64 (м, 2H), 2,86 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 551,66; найденная масса: 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,54 мин).

Пример 95. N-(3-(5-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают с применением методик из примера 87. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,0 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (т, 2H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,2 (т, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,25 (т, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 423,47; найденная масса: 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,518 мин).

Пример 96. N-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 87г) (2,0 г, 5,06 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют пиразол (0,69 г, 10,12 ммоль, 2,0 экв.), оксид меди(I) (0,145 г, 1,01 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (3,3 г, 10,12 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 110°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с получением продукта с 78%-ным выходом (1,5 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,2 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,87-7,81 (м, 3H), 7,76 (д, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,43-7,42 (м, 2H), 6,57 (т, 1H), 6,33 (м, 2H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 382,42; найденная масса: 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,376 мин).

Пример 97. N-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

а) 3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)анилин.

Смесь 10% NaOH (5 мл) и соединения из примера 96 (1,45 г, 3,79 ммоль) в 25 мл этанола нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), и органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением продукта с 85%-ным выходом (1,1 г).

б) N-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид

К раствору соединения из примера 97а) (70 мг, 0,206 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют пиридин (0,033 мл, 0,411 ммоль, 2,0 экв.) и хлорид этансульфонила (32 мг, 0,247 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Пиридин удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 63%-ным выходом (56 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,35 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 4H), 6,58 (т, 1H), 6,35 (т, 2H), 3,34-3,32 (м, 2H), 1,28 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 432,5; найденная масса: 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,43 мин).

Пример 98. N-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 96 с применением методик из примера 87. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,43 (м, 4H), 6,57-6,56 (м, 1H), 6,34-6,33 (м, 2H), 3,53-3,5 (м, 1H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 446,52; найденная масса: 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,5 мин).

Пример 99. N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-(4-Йод-2-нитрофениламино)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор N-(3-амино-5-пиррол-1-илфенил)ацетамида из примера 87d) (5,0 г, 18,72 ммоль), 1-фтор-4-йод-2-нитробензола (4,02 г, 18,72 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (1,08 г, 18,72 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (30 мл) нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 49%-ным выходом (4,3 г).

б) N-(3-(2-Амино-4-йодфенил)амино)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 99а) (0,5 г, 1,08 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,289 г, 5,41 ммоль, 5 экв.) в воде (5 мл) и цинк (0,354 г, 5,41 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 75%-ным выходом (0,35 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,88 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,09-7,06 (м, 3H), 6,84-6,8 (м, 3H), 6,51 (м, 1H), 6,22 (т, 2H), 5,04 (ушир.с, 2H), 2,0 (с, 3H).

с) N-(3-(5-Йод-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 99b) (0,35 г, 0,81 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют при пониженном давлении, и остаток рас-

творяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 84%-ным выходом (0,3 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,4 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,617-7,54 (м, 3H), 7,4 (с, 2H), 6,32 (м, 2H), 2,05 (с, 3H).

д) N-(3-(1H-Пиррол-1-ил)-5-(5-((триметилсилил)этинил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 99с) (3,0 г, 7,4 ммоль) в ДМФ-Et₃N (1:1; 60 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 15 мин. Последовательно добавляют Pd(PPh₃)₄ (1,2 г, 11,9 ммоль, 0,1 экв.), йодид меди(I) (0,2 г, 11,9 ммоль, 0,1 экв.) и этинилтриметилсилан (2,2 мл, 49,2 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 60% этилацетат в гексане) с получением продукта с 71%-ным выходом (2,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,4 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,9-7,8 (м, 2H), 7,75-7,5 (м, 6H), 7,45 (т, 2H), 2,05 (с, 3H), 0,2 (с, 9H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 412,56; найденная масса: 413 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

е) N-(3-(5-Этинил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 99d) (2,0 г, 4,85 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляют ТВАФ (1М в ТГФ; 2,0 мл, 9,7 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют над слоем двуокиси кремния и дистиллируют с получением продукта с 96%-ным выходом (1,6 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 340,38; найденная масса: 341,1 [M-H]⁺ (ву: 1,518 мин).

ф) N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 99е) (1,0 г, 29,4 ммоль), азида натрия (0,19 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.), метилйодида (0,4 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.), аскорбата натрия (0,6 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,36 г, 14,7 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ДХМ и воде (1:1:1, 15:12:12 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 15%-ным выходом (0,02 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 397,43; найденная масса: 398,1 [M+H]⁺ (ву: 0,453 мин).

Пример 100. N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

а) 3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)анилин.

Смесь 20% гидроксида натрия (5 мл) и соединения из примера 99 (1,0 г, 2,52 ммоль) в 10 мл этанола нагревают при 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), и органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением продукта с 73%-ным выходом (0,65 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 355,4; найденная масса: 356,3 [M+H]⁺ (ву: 0,49 мин).

б) N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 100а) (100 мг, 0,281 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют пиридин (45 мг, 0,563 ммоль, 2,0 экв.) и хлорид метансульфоната (26 мг, 0,225 ммоль, 0,3 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Пиридин удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 7%-ным выходом (8 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 4H), 6,35-6,34 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,21 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 433,49; найденная масса: 434,3 [M+H]⁺ (ву: 0,67 мин).

Пример 101. N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 99 с применением методик из примера 100. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,37 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,8 (д, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 4H), 6,34 (т, 2H), 4,2 (с, 3H), 2,4 (м, 2H), 1,2 (д, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,51; найденная масса: 449,1 [M+H]⁺ (ву: 0,97 мин).

Пример 102. N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 99 с применением методик из примера 100 и хлорида циклопропансульфоната. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46-7,43 (м, 4H), 6,34 (т, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,94 (м, 1H), 1,04-1,02 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 459,52; найденная масса: 460,1 [M+H]⁺ (ву: 1,22 мин).

Пример 103. N-(3-(5-(1-Метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 99 с применением методик из примера 100. ¹H ЯМР, 300 МГц: (ДМСО-d₆): δ 10,91 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 3H), 7,67-

7,62 (м, 4Н), 7,37-7,32 (м, 4Н), 7,20 (с, 1Н), 6,32 (д, 2Н), 4,11 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 495,56; найденная масса: 496,1 [M+H]⁺ (ву: 1,42 мин).

Пример 104. 1-(Фуран-2-илметил)-3-(3-(5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)мочевина.

К раствору соединения из примера 100а) (100 мг, 0,281 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют 2-(изоцианатометил)фуран (35 мг, 0,281 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 13%-ным выходом (18 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,05 (с, 1Н), 8,8 (с, 1Н), 8,6 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,92-7,9 (м, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,72-7,60 (м, 4Н), 7,48-7,41 (м, 3Н), 6,89 (т, 1Н), 6,41 (м, 1Н), 6,32-6,28 (м, 2Н), 4,33 (д, 2Н), 4,12 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 478, 51; найденная масса: 479,2 [M+H]⁺ (ву: 1,39 мин).

Пример 105. N-(3-(5-(1-(2-Морфолиноэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 99е) (100 мг, 0,294 ммоль), 4-(2-азидоэтил)морфолина (55 мг, 0,353 ммоль, 1,2 экв.), аскорбата натрия (58 мг, 0,294 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (37 мг, 0,147 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ДХМ и воде (1:1:1,3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 7%-ным выходом (10 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 7,92 (м, 2Н), 7,84-7,81 (м, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,43-7,42 (м, 2Н), 6,34 (м, 2Н), 4,32 (т, 2Н), 4,01 (м, 4Н), 3,7 (м, 2Н), 2,51-2,43 (м, 4Н), 2,05 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 496,56; найденная масса: 497 [M+H]⁺ (ву: 0,08 мин).

Пример 106. N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-(4-Формил-2-нитрофениламино)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 87d) (5,5 г, 25,7 ммоль), 4-фтор-3-нитробензальдегида из промежуточного примера 4 (3,86 г, 25,7 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (1,49 г, 25,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 130°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 38%-ным выходом (3,58 г). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,05 (с, 1Н), 9,86 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 7,67 (м, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,32-7,29 (м, 5Н), 6,29 (с, 1Н), 2,08 (с, 3Н).

б) N-(3-(2-Нитро-4-(оксазол-5-ил)фениламино)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 106а) (2,5 г, 6,88 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют карбонат калия (1,04 г, 7,57 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ. Добавляют изоцианид толуолсульфонилметила (1,48 г, 7,57 ммоль, 1,1 экв.), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель отгоняют и воду добавляют к неочищенному остатку. Смесь экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 70% этилацетат в гексане) с получением продукта с 57%-ным выходом (1,58 г). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,05 (д, 1Н), 10,32 (д, 1Н), 9,87 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,98-7,92 (м, 1Н), 7,85-7,60 (м, 3Н), 7,55 (с, 1Н), 7,32-7,29 (м, 4Н), 7,29 (с, 1Н), 2,08 (с, 3Н).

с) N-(3-(2-Амино-4-(оксазол-5-ил)фениламино)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 106-б) (1,58 г, 3,9 ммоль) в метаноле (30 мл) и этилацетате (15 мл) добавляют 10% Pd/C (300 мг, 0,2 экв.), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 68%-ным выходом (1,0 г).

д) N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 106с) (0,4 г, 1,07 ммоль) и муравьиной кислоты (4 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (50 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,87-7,77 (м, 5Н), 7,63 (с, 1Н), 7,42 (т, 2Н), 6,34 (т, 2Н), 2,13 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 383,40; найденная масса: 384,1 [M+H]⁺ (ву: 1,108 мин).

Пример 107. N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

а) 3-(5-(Оксазол-5'-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 106 (800 мг, 2,1 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют водный раствор NaOH (0,72 г, 18,06 ммоль, 8,6 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 70%-ным выходом (0,5 г).

б) N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

К раствору соединения из примера 107а) (80 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют пиридин (37

мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид пропан-2-сульфонила (39 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч и гасят и экстрагируют как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 14% выходом (14 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,82-7,86 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 4H), 6,34 (т, 2H), 3,30 (м, 1H), 2,51-2,50 (м, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,51; найденная масса: 448,1 [M+H]⁺ (ву: 2,001 мин).

Пример 108. N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 106 с применением методики из примера 107 и хлорида циклопропансульфонила. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,82 (д, 3H), 7,74-7,35 (м, 1H), 7,5-7,45 (м, 4H), 6,39 (т, 2H), 3,04-2,95 (м, 1H), 1,08-1,07 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 445,49; найденная масса: 446,1 [M+H]⁺ (ву: 1,43 мин).

Пример 109. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 87 с применением методик из примера 88. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,43-7,39 (м, 4H), 6,38 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,32 (квartet, 2H), 1,27 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 446,52; найденная масса: 447,1 [M+H]⁺ (ву: 1,25 мин).

Пример 110. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 87 с применением методик из примера 88. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 4H), 7,64 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,51-3,50 (м, 1H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 460,55; найденная масса: 461,1 [M+H]⁺ (ву: 1,377 мин).

Пример 111. N-(3-(5-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают с применением методик из примера 87. ¹H ЯМР (300 МГц ДМСО-d₆): δ 10,45 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (т, 2H), 6,34 (т, 2H), 4,68-4,57 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,08-1,93 (м, 4H), 1,87-1,73 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 450,53; найденная масса: 451,2 [M+H]⁺ (ву: 1,509 мин).

Пример 112. N-(3-(5-(1-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 99e) (0,3 г, 0,88 ммоль), 4-азидо-2-метилбутан-2-ола из промежуточного примера 6 (0,17 г, 1,06 ммоль, 1,2 экв.), (L)-аскорбат натрия (0,17 г, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,11 г, 0,44 ммоль, 0,5 экв.) в ДХМ (2 мл), ДМСО (2 мл) и воде (2 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и осадок фильтруют и сушат. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 48%-ным выходом (0,2 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93-7,77 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,40 (т, 2H), 6,31 (т, 2H), 4,70 (т, 2H), 3,40 (ушир.с, 1H), 2,48 (т, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,16 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 469,54; найденная масса: 470,2 [M+H]⁺ (ву: 0,666 мин).

Пример 113. N-(3-(5-(1-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

а) 4-(4-(1-(3-Амино-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол.

К раствору соединения из примера 112 (150 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (160 мг, 4 ммоль, 12,5 экв.), и смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 58%-ным выходом (80 мг).

б) N-(3-(5-(1-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 113a) (100 мг, 0,234 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют пиридин (36 мг, 0,47 ммоль, 2 экв.), затем хлорид этансульфонила (23 мг, 0,187 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 10%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 4H), 6,34 (т, 2H), 4,52-4,46 (м, 2H) 3,37-3,30 (м, 5H), 1,27 (т, 3H), 1,18 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 519,62; найденная масса: 520,2 [M+H]⁺ (ву: 1,17 мин).

Пример 114. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-Нитро-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида из примера 1с) (10 г, 38,6 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют пиразол (5,26 г, 77,2 ммоль, 2,0 экв.), оксид меди(II) (1,104 г, 7,72 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат

цезия (25,15 г, 77,2 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 120°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем (30% этилацетат в гексане) с получением соединения с 86%-ным выходом (8,2 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,62 (с, 1H), 8,7 (д, 1H), 8,5-8,48 (м, 2H), 8,32 (т, 1H), 7,84 (д, 1H), 6,62 (т, 1H), 2,08 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 246,22; найденная масса: 247,1 [M+H]⁺ (ву: 0,6 мин).

b) N-(3-Амино-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 114a) (8,2 г, 33,3 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляют порошок железа (3,72 г, 66,6 ммоль, 2,0 экв.) и 50%-ный водный раствор хлорида кальция (15 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением соединения с 99%-ным выходом (7,1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 216,24; найденная масса: 217 [M+H]⁺ (ву: 0,12 мин).

c) N-(3-((4-Бром-2-нитрофенил)амино)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 114b) (6,97 г, 32,23 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (7,09 г, 32,23 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (1,87 г, 32,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ нагревают при 150°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением соединения с 75%-ным выходом (10 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 416,23; найденная масса: 417 [M+H]⁺ (ву: 1,65 мин).

d) N-(3-((2-Амино-4-бромфенил)амино)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 114c) (10 г, 24,03 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляют порошок железа (2,68 г, 48,05 ммоль, 2,0 экв.) и 50%-ный водный раствор хлорида кальция (20 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток применяют без очистки на следующей стадии.

e) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 114d) (неочищенного, с предыдущей стадии) и муравьиной кислоты (20 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 84%-ным выходом (8,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,72 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,87-7,79 (м, 3H), 7,66 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 6,58 (т, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 396,24; найденная масса: 397 [M+H]⁺ (ву: 1,38 мин).

f) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 114e) (8,0 г, 20,19 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (6,3 г, 30,29 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (4,67 г, 4,04 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (5,35 г, 50,5 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением соединения с 62%-ным выходом (5,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,21 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,13-8,08 (м, 3H), 8,0 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 4H), 6,73-6,69 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 397,43; найденная масса: 398,1 [M+H]⁺ (ву: 0,26 мин).

Пример 115. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

a) 3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 114 (4,0 г, 10,06 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют 20%-ный водный раствор NaOH (5 мл), и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 78%-ным выходом (2,8 г).

b) N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 115a) (50 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (22 мг, 0,28 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонилла (19 мг, 0,169 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 20%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,68 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,5-7,48 (м, 1H), 6,58-6,55 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 433,49; найденная масса: 434,1 [M+H]⁺ (ву: 0,35 мин).

Пример 116. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 114 с применением методик из примера 115. ¹H

ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,65 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,55-7,54 (м, 1H), 6,61-6,6 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,54-3,49 (м, 1H), 1,43 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,54; найденная масса: 462,1 [M+H]⁺ (ву: 0,7 мин).

Пример 117. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 114 с применением методики из примера 115 и хлорида циклопропансульфонила. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,54 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82-7,8 (м, 3H), 7,72 (д, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,53-7,52 (м, 1H), 6,6-6,59 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,81-2,78 (м, 1H), 1,18-1,15 (м, 2H), 1,09-1,04 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 459,52; найденная масса: 460,1 [M+H]⁺ (ву: 0,58 мин).

Пример 118. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 114 с применением методики из примера 115. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,2 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,83-7,75 (м, 4H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 3H), 7,45 (т, 1H), 6,58 (м, 1H), 3,98 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 495,56; найденная масса: 496,2 [M+H]⁺ (ву: 1,28 мин).

Пример 119. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)пиперидин-1-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 114 с применением методики из примера 115. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,92 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 5H), 7,45 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,28-3,27 (м, 4H), 1,6-1,49 (м, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 502,59; найденная масса: 503,1 [M+H]⁺ (ву: 0,133 мин).

Пример 120. 1-(Фуран-2-илметил)-3-(3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)мочевина.

К раствору соединения из примера 115а) (50 мг, 0,141 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляют ТЭА (29 мг, 0,281 ммоль, 2,0 экв.) и 2-(изоцианатометил)фуран (21 мг, 0,169 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 15%-ным выходом (10 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,16 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,1 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,8-7,78 (м, 2H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 6,6-6,59 (м, 1H), 6,38-6,37 (м, 1H), 6,31-6,3 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,98 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 478,51; найденная масса: 479,0 [M+H]⁺ (ву: 0,72 мин).

Пример 121. 1-(4-Фторфенил)-3-(3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)мочевина.

Соединение получают с применением методик из примера 120. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,7 (с, 1H), 9,3 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,75-7,71 (м, 2H), 7,63-7,6 (м, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,15 (т, 2H), 6,61-6,6 (м, 1H), 3,88 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,51; найденная масса: 493,2 [M+H]⁺ (ву: 1,37 мин).

Пример 122. N-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-ацетамид.

К раствору соединения из примера 114е) (200 мг, 0,505 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют пиразол (41 мг, 0,606 ммоль, 1,2 экв.), оксид меди(II) (0,7 мг, 0,0051 ммоль, 0,01 экв.) и карбонат цезия (329 мг, 1,01 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 110°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 20%-ным выходом (37 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,9 (ушир.с, 1H), 8,37-8,33 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,13-8,12 (м, 1H), 8,06-8,05 (м, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,86-7,85 (м, 1H), 7,8-7,78 (м, 2H), 6,61-6,57 (м, 2H), 2,22 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 383,41; найденная масса: 384,3 [M+H]⁺ (ву: 0,52 мин).

Пример 123. 1-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

а) 3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 122 (230 мг, 0,6 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют водный раствор гидроксида натрия (192 мг, 4,8 ммоль, 8,0 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 73%-ным выходом (150 мг).

б) 1-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 123а) (50 мг, 0,146 ммоль) в ДХМ добавляют ТЭА (45 мг, 0,439 ммоль, 3,0 экв.), затем 2-(изоцианатометил)фуран (23 мг, 0,19 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 8%-ным выходом (5 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,92 (ушир.с, 1H), 8,34-8,31 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 4H), 7,77 (м, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,44 (м, 1H),

6,57 (м, 2H), 6,36-6,35 (м, 1H), 6,29-6,28 (м, 1H), 4,41 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 464,48; найденная масса: 465,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,35 мин).

Пример 124. 1-(3-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-циклопентилмочевина.

Соединение получают из соединения из примера 122 с применением методик из примера 123. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,21 (ушир.с, 1H), 8,35-8,33 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,78-7,77 (м, 2H), 7,73-7,72 (м, 1H), 6,59-6,58 (м, 2H), 4,08 (м, 1H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,68-1,33 (м, 2H), 1,52-1,49 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 452,51; найденная масса: 453,3 $[M+H]^+$ (ву: 1,42 мин).

Пример 125. N-(3-(5-(1H-Имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 114е) с применением методики из примера 122. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,43 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,35 (д, 2H), 8,16 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,09-8,08 (м, 1H), 8,03-8,02 (м, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,83-7,82 (м, 1H), 7,79-7,72 (м, 3H), 6,59-6,58 (м, 1H), 2,21 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 383,41; найденная масса: 384,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,12 мин).

Пример 126. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 114 с применением методики из примера 115. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,13 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88-7,78 (м, 5H), 7,58 (с, 1H), 6,61-6,50 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,31 (квartet, 2H), 1,40 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,51; найденная масса: 448,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,49 мин).

Пример 127. N-(3-(5-(1-(Циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 114е) (0,5 г, 1,26 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют соединение из промежуточного примера 9 (0,47 г, 1,89 ммоль, 1,5 экв. и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,2 г, 0,25 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,27 г, 2,52 ммоль, 2 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 11%-ным выходом (60 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,52 (с, 1H), 8,82-8,73 (м, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,23-8,15 (м, 3H), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,72-7,59 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 4,23 (д, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,25-0,78 (м, 5H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 437,50; найденная масса: 438,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,812 мин).

Пример 128. N-(3-(5-(1-(Пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(4-(1-(3-ацетамидо-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор соединения из примера 114е) (0,6 г, 1,51 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют соединения из промежуточного примера 5 (0,85 г, 2,27 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,25 г, 0,302 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,5 г, 4,53 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 35%-ным выходом (0,3 г).

б) N-(3-(5-(1-(Пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 128а) (300 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (0,6 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 89%-ным выходом (220 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,50 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,73-8,63 (м, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,52-8,38 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,73-7,65 (м, 2H), 6,62 (т, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,50-3,35 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 4H), 2,14 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 466,54; найденная масса: 467,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,128 мин).

Пример 129. N-(3-(5-(1-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 128 (80 мг, 0,171 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют пиперидин (27 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) и хлорид метансульфоната (19 мг, 0,171 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают в течение 4 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 19%-ным выходом (18 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,52 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06-8,00 (м, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,78-7,74 (м, 2H), 6,62 (т, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 544,63; найденная масса: 545,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,40 мин).

Пример 130. N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-(4-Формил-2-нитрофениламино)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 114b) (0,35 г, 1,62 ммоль), 4-фтор-3-нитробензальдегида (0,24 г, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (94 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2 мл) нагревают при 130°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 51%-ным выходом (0,3 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,10 (с, 3H).

б) N-(3-(2-Нитро-4-(оксазол-4-ил)фениламино)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 130a) (0,3 г, 0,824 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляют карбонат калия (0,18 г, 0,904 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ. Добавляют изоцианид толуолсульфонилметила (0,124 г, 0,904 ммоль, 1,1 экв.), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель отгоняют, и воду добавляют к неочищенному продукту. Смесь экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 75%-ным выходом (0,25 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,23 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,46-8,40 (м, 3H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,55 (т, 1H), 2,01 (с, 3H).

с) N-(3-(2-Амино-4-(оксазол-4-ил)фениламино)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 130b) (0,25 г, 0,62 ммоль) в метаноле (15 мл) и этилацетате (7 мл) добавляют 10% Pd/C (30 мг), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 4 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 86%-ным выходом (0,2 г).

д) N-(3-(5-(Оксазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 130с) (0,2 г, 0,54 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 6%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,47 (с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 3H), 7,78-7,76 (м, 2H), 6,60 (т, 1H) 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 384,39; найденная масса: 385,1 [M+H]⁺ (ву: 0,39 мин).

Пример 131. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-(5-Бром-3-нитропиридин-2-иламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1e) (1,07 г, 4,08 ммоль), 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (0,97 г, 4,08 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,24 г, 4,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (30 мл) нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта (1,8 г).

б) N-(5-(3-Амино-5-бромпиридин-2-иламино)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 131a) (1,8 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,83 г, 15,5 ммоль, 4 экв.) в воде (15 мл) и цинк (1,02 г, 15,5 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и фильтруют. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 97%-ным выходом (1,6 г).

с) N-(5-(6-Бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 131b) (1,6 г, 3,7 ммоль) и муравьиной кислоты (15 мл) нагревают при 90°C в течение 1 ч. Муравьиную кислоту затем отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 79%-ным выходом (1,3 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,27-7,26 (дт, 1H), 2,1 (с, 3H).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 131с) (75 мг, 0,17 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (42 мг, 0,203 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (28 мг, 0,033 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (54 мг, 0,507 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 20%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,3 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,48-7,42 (дт, 1H), 7,29-7,25 (дт, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 444,15; найденная масса: 445,1 [M+H]⁺ (ву: 1,39 мин).

Пример 132. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-

ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо [4,5-*b*] пиридин-3-ил)бифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 131 (0,5 г, 1,1 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (392 мг, 9,79 ммоль, 8,9 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 79%-ным выходом (0,35 г).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 132а) (70 мг, 0,174 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют пиридин (28 мг, 0,348 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонила (22 мг, 0,192 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 8%-ным выходом (7 мг). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,8 (ушир.с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,32-8,28 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,9-7,85 (м, 1H), 7,8-7,77 (с, 1H), 7,7-7,6 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,18-7,05 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,12; найденная масса: 481,3 [M+H]⁺ (ву: 1,38 мин).

Пример 133. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 131 с применением методики из примера 132. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,8 (с, 1H), 8,7 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86 (т, 1H), 7,8-7,77 (м, 1H), 7,7-7,49 (м, 4H), 7,05-7,18 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,29 (квartet, 2H), 1,37 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 494,13; найденная масса: 495,1 [M+H]⁺ (ву: 1,46 мин).

Пример 134. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)бензолсульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 131 с применением методики из примера 132. ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,13; найденная масса: 543,1 [M+H]⁺ (ву: 1,64 мин).

Пример 135. N-(5-(6-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 131с) с применением методики из примера 131d). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,73-8,74 (д, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,25-7,9 (м, 6H), 3,59-3,50 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,88-1,83 (м, 4H), 1,71-1,66 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,20; найденная масса: 499,2 [M+H]⁺ (ву: 1,63 мин).

Пример 136. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(4-(3-(5-ацетамидо-2',4'-дифторбифенил-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор соединения из примера 131с) (150 мг, 0,338 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют трет-бутил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,406 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (55 мг, 0,068 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (107 мг, 1,01 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта получают с 48%-ным выходом (100 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 136а) (100 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0°C добавляют HCl в диоксане и перемешивают при КТ в течение 2 ч. Растворитель отгоняют и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 30%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,2 (с, 1H), 8,95-8,91 (м, 1H), 8,78-8,75 (м, 2H), 8,48-8,30 (м, 3H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,84-7,64 (м, 3H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 4,6-4,45 (м, 1H), 3,2-3,0 (м, 4H), 2,3-2,05 (м, 7H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 513,21; найденная масса: 514,2 [M+H]⁺ (ву: 0,21 мин).

Пример 137. N-(5-(6-(1Н-Пиразол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения: из примера 131с) (1,5 г, 3,3 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют пиразол (0,22 г, 3,3 ммоль, 1 экв.), оксид меди(I) (0,243 г, 1,69 ммоль, 0,5 экв.) и карбонат цезия (1,73 г, 5,3 ммоль, 1,6 экв.) и затем нагревают при 90°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 70% этилацетат в гексане) с получением продукта с 35%-ным выходом (0,5 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,4 (с, 1H), 9,05-8,97 (м, 2H), 8,68-8,60 (м, 2H), 8,32-8,25 (ушир.с, 1H), 7,92-7,8 (м, 2H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 6,63-6,60 (м, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,14; найденная масса: 431,1 [M+H]⁺ (ву: 1,46 мин).

Пример 138. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-1-ил)бифенил-3-

ил)ацетамид.

а) N-(2',5'-Дифтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамид из примера 1с) (0,8 г, 3,07 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 2,5-дифторфенилбороновую кислоту (0,58 г, 3,69 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,5 г, 0,615 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,98 г, 9,23 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 25% этилацетат в гексане) с получением продукта с 67%-ным выходом (0,6 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,56 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

б) N-(5-Амино-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 138а) (0,6 г, 2,05 ммоль) в метаноле (10 мл) и этилацетате (3 мл) добавляют 10% Pd/C (100 мг), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H_2 баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют с получением соединения с 93%-ным выходом (0,5 г).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 138б) (0,5 г, 1,9 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензала (0,42 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,11 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2 мл) нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта с 57%-ным выходом (0,5 г).

д) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 138с) (0,5 г, 1,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,46 г, 8,67 ммоль, 8 экв.) в воде (2 мл) и цинка (0,57 г, 8,67 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 86%-ным выходом (0,4 г).

е) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 138д) (0,4 г, 0,93 ммоль) и муравьиной кислоты (4 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 85%-ным выходом (0,35 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,42 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,64-7,56 (м, 3H), 7,54-7,38 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 2,12 (с, 3H).

ф) N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 138е) (100 мг, 0,226 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (57 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,045 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (71 мг, 0,678 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 20%-ным выходом (20 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,4 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,8-7,68 (м, 2H), 7,6-7,45 (м, 4H), 7,27 (т, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,147 мин).

Пример 139. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 138е) (5 г, 11,34 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)морфолин (4,2 г, 13,61 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 г, 1,13 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (2,4 г, 22,67 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 37%-ным выходом (2,3 г). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,42 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80-7,53 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 4,59 (т, 2H), 3,76-3,67 (м, 4H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,54-2,44 (м, 4H), 2,07 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,58; найденная масса: 543,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,22 мин).

Пример 140. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-амин.

К раствору соединения из примера 139 (2,2 г, 4,0 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют водный раствор $NaOH$ (2,0 г, 50 ммоль, 12,5 экв.) и смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1 (д). Растворитель отгоняют с получением продукта с 90% выходом (1,8 г).

б) N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 140а) (100 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют пиридин (32 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (30 мг, 0,26 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2б). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 26%-ным выходом (30 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,34 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06-8,05 (м, 2H), 7,86,7,80 (с, 2H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,60-7,59 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 4,69 (т, 2H), 3,94-3,88 (м, 4H), 3,76 (т, 2H), 3,54-3,40 (м, 4H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 578,63; найденная масса: 579,3 [M+H]⁺ (ву: 0,26 мин).

Пример 141. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 139 с применением методики из примера 140. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 5H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,58 (т, 4H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,45 (м, 4H), 1,22 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 592,66; найденная масса: 593,2 [M+H]⁺ (ву: 0,332 мин).

Пример 142. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)пропан-2-сульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 139 с применением методики из примера 140. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 5H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 4,61 (т, 2H), 3,70-3,63 (м, 6H), 3,52-3,42 (м, 3H), 3,40-3,28 (м, 2H), 1,43 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 606,69; найденная масса: 607,4 [M+H]⁺ (ву: 0,55 мин).

Пример 143. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 139 с применением методики из примера 140 и хлорида циклопропансульфоната. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,67-7,63 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 4,60 (т, 2H), 3,99-3,79 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 6H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 1H), 1,1-1,0 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 604,67; найденная масса: 605,4 [M+H]⁺ (ву: 0,48 мин).

Пример 144. N-(5-(5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 138е) с применением методики из примера 139. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 3H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 4,56 (т, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,84 (с, 6H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 500,54; найденная масса: 501,2 [M+H]⁺ (ву: 0,22 мин).

Пример 145. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 138е) (2,5 г, 5,67 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют пиразол (0,77 г, 11,3 ммоль, 2 экв.), оксид меди(II) (1,62 г, 11,3 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат цезия (3,67 г, 11,3 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1 д). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 79%-ным выходом (1,92 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 10,43 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97-7,82 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,49-7,32 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 2,10 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,42; найденная масса: 430,2 [M+H]⁺ (ву: 1,45 мин).

Пример 146. N-(5-(5-(1H-Пиррол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',5'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 138е) (250 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют пиразол (77 мг, 1,13 ммоль, 2 экв.), оксид меди(II) (162 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат цезия (367 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 45%-ным выходом (110 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,45 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 3H), 7,46-7,44 (м, 4H), 6,29 (т, 2H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 428,43; найденная масса: 429,1 [M+H]⁺ (ву: 1,647 мин).

Пример 147. N-(3-(Бензофуран-2-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-(Бензофуран-2-ил)-5-нитрофенил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамид из примера 1с) (2 г, 7,7 ммоль) в 1, 2-диметоксиэтаноле (25 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 2-(бензофуран-2-ил)-4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,45 г, 10 ммоль, 1,3 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl_2 (0,63 г, 0,77 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (2,45 г, 23,1 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта применяют сразу на следующей стадии.

б) N-(3-Амино-5-(бензофуран-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 147a) (1,8 г, 6,08 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляют хлорид кальция (1,35 г, 12,16 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,7 г, 12,16 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (100-200 нейтральная окись алюминия, 4% метанол в хлороформе) с получением продукта с 90%-ным выходом (1,45 г).

с) N-(3-(Бензофуран-2-ил)-5-(4-бром-2-нитрофениламино)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 147b) (1,45 г, 5,45 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (1,2 г, 5,45 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,32 г, 5,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 100°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 59%-ным выходом (1,5 г).

д) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(бензофуран-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 147c) (1,45 г, 3,12 ммоль) в этаноле (35 мл) добавляют хлорид кальция (0,69 г, 6,24 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,36 г, 6,24 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток применяют сразу на следующей стадии.

е) N-(3-(Бензофуран-2-ил)-5-(5-бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 147d) (1,36 г, 3,2 ммоль) и муравьиной кислоты (2 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 61%-ным выходом (0,85 г).

ф) N-(3-(Бензофуран-2-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 147e) (0,8 г, 1,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,56 г, 2,7 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,207 г, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (3,8 г, 3,6 ммоль, 2,0 экв.) и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта с 75%-ным выходом (0,6 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,46 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,74-7,64 (м, 3H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,49; найденная масса: 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,397 мин).

Пример 148. N-(5-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-Нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида из примера 1c) (1 г, 3,87 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют фенилбороновую кислоту (0,61 г, 5,04 ммоль, 1,3 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl_2 (0,63 г, 0,77 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (1,23 г, 11,6 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 61%-ным выходом (0,6 г).

б) N-(5-Аминобифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору N-(5-нитробифенил-3-ил)ацетамида (1,2 г, 4,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (2 г, 37,4 ммоль, 8 экв.) в воде (2 мл) и цинк (2,36 г, 37,4 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 94%-ным выходом (1 г).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(5-аминобифенил-3-ил)ацетамида (1 г, 4,54 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (1,03 г, 4,54 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,26 г, 4,54 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 100°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50% этилацетат в гексане) с получением продукта с 52%-ным выходом (1 г).

д) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)бифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 148c) (1,0 г, 2,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (1,18 г, 18,8 ммоль, 8 экв.) в воде (2 мл) и цинк (1 г, 18,8 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 43%-ным выходом (0,4 г).

е) N-(5-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 148d) (0,4 г, 1,01 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 85%-ным выходом (0,35 г).

ф) N-(5-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 148е) (400 мг, 0,99 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (220 мг, 1,05 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (230 мг, 0,197 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (320 мг, 3,01 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (50 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,75-7,67 (с, 3H), 7,61-7,49 (м, 4H), 7,43 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 407,47; найденная масса: 408,1 [M+H]⁺ (ву: 1, 67 мин).

Пример 149. N-(4'-Метокси-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(4'-Метокси-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида из примера 1с) (1 г, 3,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 4-метоксифенилбороновую кислоту (0,69 г, 4,4 ммоль, 1,1 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,31 г, 0,38 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (1 г, 9,5 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 73%-ным выходом (0,3 г).

б) N-(5-Амино-4'-метоксибифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору N-(4'-метокси-5-нитробифенил-3-ил)ацетамида (4 г, 13,98 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют хлорид кальция (3,1 г, 27,96 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (1,45 г, 27,96 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 87%-ным выходом (3,1 г).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-4'-метоксибифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 149b) (3,1 г, 12,11 ммоль) с применением методики из примера 148с) с получением указанного в заголовке соединения с 52%-ным выходом (2,9 г).

д) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-4'-метоксибифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 149с) (2,9 г, 6,37 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляют хлорид кальция (1,4 г, 12,74 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,66 г, 12,74 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как описано в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который применяют сразу на следующей стадии.

е) N-(5-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-метоксибифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 149d) (2,7 г, 6,37 ммоль) с применением методики из примера 148е) с получением продукта с 79%-ным выходом (2,2 г).

ф) N-(4'-Метокси-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 149е) с применением методики из примера 148f) с получением продукта с 67%-ным выходом (0,54 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,48 (с, 1H), 7,96-7,84 (м, 4H), 7,74-7,45 (м, 7H), 7,01 (д, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 437,49; найденная масса: 437,9 [M+H]⁺ (ву: 0,89 мин).

Пример 150. N-(3',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

а) N-(3',4'-Дифтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида из примера 1с) (0,7 г, 2,69 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 3,4-дифторфенилбороновую кислоту (0,5 г, 3,23 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,44 г, 0,54 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,86 г, 8,07 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 25% этилацетат в гексане) с получением продукта с 76%-ным выходом (0,6 г).

б) N-(5-Амино-3',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 150a) (0,6 г, 2,05 ммоль) в метаноле (10 мл) и этилацетате (2 мл) добавляют 10% Pd/C (100 мг), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат кон-

центрируют при пониженном давлении с получением соединения с 93%-ным выходом (0,5 г).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-3',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 150b) (3,1 г, 12,11 ммоль) с применением методики из примера 148с) с получением продукта с 57%-ным выходом (0,5 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,16 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,69-7,58 (м, 3H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 2,04 (с, 3H).

d) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-3',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 150с) (0,5 г, 1,08 ммоль) с применением методики из примера 148d) с получением продукта с 86%-ным выходом (0,4 г).

e) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-3',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 150d) (0,4 г, 0,93 ммоль) с применением методики из примера 148e) с получением продукта с 97%-ным выходом (0,4 г).

f) N-(3',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 150e) (0,1 г, 0,226 ммоль) с применением методики из примера 148f) с получением продукта с 30%-ным выходом: (30 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90-7,85 (с, 2H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,1 [M+H]⁺ (ву: 1,3 мин).

Пример 151. N-(2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

a) N-(2',6'-Дифтор-5-нитробифенил-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамид из примера 1с) (20 г, 77 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (250 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 2,6-дифторфенилбороновую кислоту (14,6 г, 92,4 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (6,28 г, 7,7 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (24,49 г, 231 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением продукта с 94%-ным выходом (21,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 292,24; найденная масса: 293,1 [M+H]⁺ (ву: 1,49 мин).

b) N-(5-Амино-2',6'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 151a) (21 г, 72 ммоль) с применением методики из примера 148b) с получением продукта с 95%-ным выходом (18 г).

с) N-(5-(4-Бром-2-нитрофениламино)-2',6'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 151b) (8 г, 30,5 ммоль) с применением методики из примера 148с) с получением продукта с 96%-ным выходом (13,5 г).

d) N-(5-(2-Амино-4-бромфениламино)-2',6'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 151с) (13,5 г, 29,22 ммоль) с применением методики из примера 148d) с получением продукта с 95%-ным выходом (12 г).

e) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 151d) (12 г, 27,84 ммоль) с применением методики из примера 148e) с получением продукта с 96%-ным выходом (11,8 г).

f) N-(2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бифенил-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 151e) (2,5 г, 5,67 ммоль) с применением методики из примера 148f) с получением продукта с 84%-ным выходом (2,1 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,71-7,47 (м, 5H), 7,27 (т, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,0 [M+H]⁺ (ву: 1,34 мин).

Пример 152. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифторбифенил-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 151e) (2,5 г, 5,67 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют пиразол (0,96 г, 14,18 ммоль, 2,5 экв.), оксид меди(II) (0,81 г, 5,67 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (4,6 г, 14,18 ммоль, 2,5 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 91%-ным выходом (2,2 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 3H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 2H), 6,54 (т, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,42; найденная масса: 430,1 [M+H]⁺ (ву: 1,50 мин).

Пример 153. N-(3-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

a) N-(3-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитрофенил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (0,5 г, 1,9 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегази-

руют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,513 г, 2,47 ммоль, 1,3 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,155 г, 0,19 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,5 г, 4,75 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 81%-ным выходом (0,4 г).

b) N-(3-Амино-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 153a) (0,4 г, 1,54 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют хлорид кальция (0,34 г, 3,08 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,16 г, 3,08 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 85%-ным выходом (0,3 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 230,27; найденная масса: 231,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,225 мин).

c) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 153b) (0,3 г, 1,3 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0,29 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,075 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 100°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток применяют сразу на следующей стадии.

d) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 153c) (0,6 г, 1,3 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют хлорид кальция (0,29 г, 2,6 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,14 г, 2,6 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток применяют сразу на следующей стадии.

e) N-(3-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 153d) (0,52 г, 1,3 ммоль) и муравьиной кислоты (2 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 54%-ным выходом (0,28 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 410,27; найденная масса: 411,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,84 мин).

f) N-(3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 153e) (0,15 г, 0,365 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,091 г, 0,439 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,043 г, 0,037 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,077 г, 0,73 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (18 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,39 (с, 1H), 8,10-7,91 (м, 6H), 7,80-7,77 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 3,96 (с, 6H), 2,20 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 411,46 $[M+H]^+$ (ву: 0,28 мин).

Пример 154. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамид.

a) N-(3-Нитро-5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамид.

К раствору N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (1 г, 3,85 ммоль), пиридин-2-ола (0,4 г, 4,24 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (1 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и йодида меди(I) (10 мг) в толуоле (20 мл) добавляют транс-циклогексилдиамин (5 мг, 0,039 ммоль, 0,01 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 95%-ным выходом (1 г).

b) N-(3-Амино-5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 154a) (1,2 г, 4,4 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (2 мл) добавляют хлорид кальция (0,98 г, 8,8 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,46 г, 8,8 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 89%-ным выходом (0,95 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 243,26; найденная масса: 244,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,19 мин).

c) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 154b) (0,95 г, 3,9 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0,86 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,23 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (1 мл) нагревают при 150°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (100-200 силикагель, 1%-ный метанол в ДХМ) с получением продукта с 69%-ным выходом (1,2 г).

d) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 154c) (1,2 г, 2,7 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют хлорид кальция (0,6 г, 5,4 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (0,28 г, 5,4 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при

100°C в течение 4 ч и фильтруют. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют и неочищенный остаток применяют сразу на следующей стадии.

е) N-(3-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 154d) (1,12 г, 2,7 ммоль) и муравьиной кислоты (1 мл) нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 61%-ным выходом (0,7 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 423,26; найденная масса: 424,9 [M+H]⁺ (ву: 1,065 мин).

ф) N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 154е) (0,7 г, 1,65 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,41 г, 1,98 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,19 г, 0,165 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,35 г, 3,3 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 64%-ным выходом (0,45 г). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD-d₆): δ 9,35 (с, 1Н), 8,29-8,28 (м, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,94 (д, 1Н), 7,86-7,83 (м, 2Н), 7,77-7,73 (м, 2Н), 7,67-7,63 (м, 1Н), 7,59 (г, 1Н), 6,70-6,67 (м, 1Н), 6,55 (дт, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 424,45; найденная масса: 425,2 [M+H]⁺ (ву: 0,23 мин).

Пример 155. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-Нитро-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (5 г, 19,3 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют 1,2,4-триазол (3,3 г, 48,25 ммоль, 2,5 экв.), оксид меди(II) (0,56 г, 3,86 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (12,5 г, 38,6 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 86%-ным выходом (4,1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 247,21; найденная масса: 248,0 [M+H]⁺ (ву: 0,257 мин).

б) N-(3-Амино-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 155а) (4,1 г, 16,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) и метаноле (10 мл) добавляют хлорид аммония (0,88 г, 16,6 ммоль) и цинк (1,08 г, 16,6 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 3% метанол в ДХМ) с получением продукта с 94%-ным выходом (3,4 г).

с) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 155б) (3,43 г, 15,67 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (3,4 г, 15,67 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,91 г, 15,67 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 80°C в течение 7 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 4% метанол в ДХМ) с получением продукта с 80%-ным выходом (5,2 г).

д) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 155с) N-(3-(4-бром-2-нитрофениламино)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамида (5,2 г, 12,5 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют хлорид кальция (2,78 г, 25 ммоль, 2 экв.) и порошок железа (1,3 г, 25 ммоль, 2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d).

Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток применяют сразу на следующей стадии.

е) N-(3-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 155д) (4,84 г, 12,5 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 85%-ным выходом (4,2 г).

ф) N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 155е) (100 мг, 0,25 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (62 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (35 мг, 0,03 ммоль, 0,12 экв.) и водный карбонат натрия (0,53 г, 0,5 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 50%-ным выходом (50 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,50 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,19-8,18 (м, 2Н), 8,00-7,93 (м, 4Н), 7,72 (д, 1Н), 7,60 (дд, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 2,11 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 398,42; найденная масса: 399,4 [M+H]⁺ (ву: 0,13 мин).

Пример 156. N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(тиазол-2-ил)фенил)-ацетамид.

а) N-(3-Нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (2,1 г, 8,1 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (25 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют бис(пинаколато)диборон (3,09 г, 12,15 ммоль, 1,3 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,066 г, 0,081 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (2,38 г, 24,3 ммоль, 3 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 60%-ным выходом (1,5 г).

б) N-(3-Нитро-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 156а) (2,8 г, 9,14 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 2-бромтиазол (1 г, 9,14 ммоль, 1 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,74 г, 0,91 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (1,9 г, 18,2 ммоль, 2 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением продукта с 33%-ным выходом (0,8 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,64 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,34 (т, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 2,13 (с, 3H).

с) N-(3-Амино-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 156б) (0,8 г, 3,03 ммоль) в метаноле (25 мл) и этилацетате (10 мл) добавляют 10% Pd/C (300 мг, 0,1 экв.), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H_2 баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита и фильтрат концентрируют с получением соединения с 71%-ным выходом (0,5 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,83 (с, 1H), 7,86-7,85 (м, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,45 (ушир.с, 2H), 2,03 (с, 3H).

д) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 156с) (0,5 г, 2,14 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0,47 г, 2,14 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,19 г, 3,21 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ нагревают при 80°C в течение 7 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 24%-ным выходом (0,22 г).

е) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 156д) (0,22 г, 0,507 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,11 г, 2,02 ммоль, 4 экв.) в воде (5 мл) и цинк (0,13 г, 2,02 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 83%-ным выходом (0,17 г).

ф) N-(3-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 156е) (0,17 г, 0,42 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 86%-ным выходом (0,15 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,52 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 3H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 2,13 (с, 3H).

г) N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(тиазол-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 156ф) (0,2 г, 0,48 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,15 г, 0,73 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 г, 0,096 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,1 г, 0,96 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 1,5%-ным выходом (3 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,20-8,11 (м, 2H), 8,05-7,82 (м, 5H), 7,68-7,61 (м, 3H), 7,55-7,45 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 414,48; найденная масса: 415,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,31 мин).

Пример 157. N-(3-(1Н-Индол-3-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-Нитро-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (0,38 г, 1,48 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-(фенилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (0,68 г, 1,77 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (0,12 г, 0,148 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,47 г, 4,45 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 77%-ным выходом (0,5 г).

b) N-(3-Амино-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 157a) (1 г, 2,29 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют 10% Pd/C (100 мг, 0,1 экв.), и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 89%-ным выходом (0,83 г).

c) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 157b) (0,83 г, 2,04 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0,45 г, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,12 г, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 48%-ным выходом (0,6 г).

d) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 157c) (0,61 г, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) и метаноле (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,53 г, 10 ммоль, 10 экв.) в воде (5 мл) и цинке (0,63 г, 10 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 70%-ным выходом (0,4 г).

e) N-(3-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 157d) (0,4 г, 0,7 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 30 мин. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 73%-ным выходом (0,3 г).

f) N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-3-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 157e) (0,3 г, 0,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,13 г, 0,62 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,057 г, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,16 г, 1,54 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 100%-ным выходом (0,29 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 586,66; найденная масса: 587,2 [M+H]⁺ (ву: 1,53 мин).

g) N-(3-(1Н-Индол-3-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 157f) (0,3 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и метаноле (10 мл) добавляют карбонат цезия (0,33 г, 1 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 7%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,52 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04-7,89 (м, 4H), 7,68 (д, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 3H), 7,21-7,13 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 446,50; найденная масса: 447,1 [M+H]⁺ (ву: 0,55 мин).

Пример 158. N-(3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

a) N-(3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-5-нитрофенил)ацетамид.

Раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (1 г, 3,86 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,77 г, 5,0 ммоль, 1,3 экв.), и смесь дегазируют в течение 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,630 г, 0,77 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (1,23 г, 11,58 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 81%-ным выходом (0,9 г).

b) N-(3-Амино-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 158a) (0,9 г, 3,13 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют 10% Pd/C (250 мг) и реакционный сосуд продувают азотом в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ баллона в течение 4 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 99%-ным выходом (0,8 г).

c) N-(3-(4-Бром-2-нитрофениламино)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 158b) (0,8 г, 3,11 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (0,68 г, 3,11 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,18 г, 3,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) нагревают при 90°C в течение 20 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 42%-ным выходом (0,6 г), ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 457,28; найденная масса: 458,9 [M+H]⁺ (ву: 1,71 мин).

d) N-(3-(2-Амино-4-бромфениламино)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 158c) (0,3 г, 0,66 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл) добав-

ляют хлорид кальция (0,73 г, 6,6 ммоль, 10 экв.) и порошок железа (0,36 г, 6,6 ммоль, 10 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 6 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток применяют сразу на следующей стадии.

е) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 158d) (0,26 г, 0,61 ммоль) и муравьиной кислоты (5 мл) нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 10%-ный метанол в хлороформе) с получением продукта с 86%-ным выходом (0,23 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 437,29; найденная масса: 438,0 $[M+H]^+$ (ву: 1,52 мин).

ф) N-(3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 158е) (0,22 г, 0,5 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,11 г, 0,55 ммоль, 1,1 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,116 г, 0,1 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (0,16 г, 1,5 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 18%-ным выходом (40 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,4 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,1-8,04 (м, 2H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,74-7,65 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 438,48; найденная масса: 439,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,4 мин).

Пример 159. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропионамид.

К раствору соединения из примера 29а) (0,5 г, 1,3 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (0,98 г, 2,6 ммоль, 2,0 экв.), затем ДИПЭА (0,5 г, 3,9 ммоль, 3 экв.) и пропионовую кислоту (0,19 г, 2,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 4 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 9%-ным выходом (50 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,12 (с, 1H), 8,9-8,8 (с, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,8-7,7 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,3-7,22 (м, 1H), 6,6-6,52 (с, 1H), 2,4 (квartet, 2H), 1,15 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,58 мин).

Пример 160. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)изобутирамид.

Соединение получают из соединения из примера 29а) с применением методик из примера 159. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,28 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,55-6,54 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 1H), 1,12 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 457,47; найденная масса: 458,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,6 мин).

Пример 161. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 29а) с применением методик из примера 159. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,63 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,93-7,74 (м, 5H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 0,87 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 455,46; найденная масса: 456,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,58 мин).

Пример 162. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиваламид.

Соединение получают из соединения из примера 29а) с применением методик из примера 159. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,65 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,57-6,56 (м, 1H), 1,27 (с, 9H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 471,5; найденная масса: 472,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,68 мин).

Пример 163. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-морфолиноацетамид.

К раствору соединения из примера 29а) (0,1 г, 0,26 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляют EDC (74 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (70 мг, 0,52 ммоль, 2 экв.), затем ДИПЭА (0,1 г, 0,77 ммоль, 3 экв.) и 2-морфолиноуксусную кислоту (промежуточный пример 10) (56 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 12 ч, затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 27%-ным выходом (36 мг). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,84-7,76 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,35-7,22 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 3,66 (т, 4H), 3,61-3,59 (м, 4H), 3,21 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 514,53; найденная масса: 515,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,53 мин).

Пример 164. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17e) (0,7 г, 1,8 ммоль), 4-азидо-1-метилпиперидина (0,3 г, 2,17 ммоль, 1,2 экв.), аскорбата натрия (0,35 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,22 г, 0,9 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ДХМ и воде (1:1:1, 3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывают из диэтилового эфира с получением продукта с 71%-ным выходом (0,67 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,28 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,27-2,22 (м, 4H), 2,12 (м, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 527,57; найденная масса: 528,2 [M+H]⁺ (ву: 0,19 мин).

Пример 165. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

Раствор соединения из примера 164 (0,48 г, 0,91 ммоль) в бн. HCl (10 мл) нагревают при 70°C в течение 3 ч. Смесь гасят раствором NaHCO₃ и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 27%-ным выходом (0,12 г).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 165a) (60 мг, 0,123 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют пиридин (19 мг, 0,246 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид этансульфонилла (19 мг, 0,148 ммоль, 1,2 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (с применением 2%-ного метанола в хлороформе) с получением продукта с 13%-ным выходом (9 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 577,65; найденная масса: 578,2 [M+H]⁺ (ву: 0,42 мин).

Пример 166. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 164 с применением методик из примера 165 и хлорида циклопропансульфонилла. ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 553,61; найденная масса: 554,2 [M+H]⁺ (ву: 0,57 мин).

Пример 167. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из промежуточного примера 12 с применением методики из примера 8. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,45 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 471,5; найденная масса: 471,6 [M+H]⁺ (ву: 1,4 мин).

Пример 168. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-((4-Ацетил-2-нитрофенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1e) (0,6 г, 2,28 ммоль), 1-(4-фтор-3-нитрофенил)этанола (0,4 г, 2,28 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,26 г, 4,56 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ нагревают при 80°C в течение 7 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке: (60-120 силикагель, 1%-ный метанол в хлороформе) с получением продукта с 68%-ным выходом (0,66 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,18 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

б) (E)-N-(5-((4-(3-(Диметиламино)акрилоил)-2-нитрофенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 168a) (0,66 г, 1,55 ммоль) в ДМФ (4 мл) и этаноле (4 мл) добавляют ДМФ диметилацеталь (7 мл) и перемешивают при 110°C в течение 12 ч. Смесь экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 89%-ным выходом (0,66 г), который применяют сразу на следующей стадии.

с) N-(2',4'-Дифтор-5-((4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-нитрофенил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 168b) (0,66 г, 1,37 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют метилгидразин (7 мл) и перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь гасят охлажденной водой, и полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и применяют на следующей стадии. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,12 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,73-7,60 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 3H), 7,30-7,14 (м, 2H), 6,44 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

д) N-(5-((2-Амино-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 168с) (0,5 г, 1,07 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,23 г, 4,28 ммоль, 4 экв.) в воде (10 мл) и цинк (0,28 г, 4,28 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 65%-ным выходом (0,3 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 433,45; найденная масса: 434,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,49 мин).

е) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 168d) (0,3 г, 0,69 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 100°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток экстрагируют в этилацетате. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 9%-ным выходом (28 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,42 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83-7,72 (м, 3H), 7,54-7,42 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 3,9 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 443,7 $[M+H]^+$ (ву: 1, 37 мин).

Пример 169. N-(5-(5-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-((4-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-2-нитрофенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 22а) (200 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляют этилендиамин (0,036 мл, 0,54 ммоль, 1,1 экв.), затем N-бромсукцинимид (95 мг, 0,54 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение 12 ч, гасят водой и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 20% метанол в хлороформе) с получением продукта с 50%-ным выходом (0,11 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 451,43; найденная масса: 452,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,63 мин).

б) N-(5-((2-Амино-4-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)фенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 169а) (0,11 г, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (50 мг, 0,93 ммоль, 4 экв.) в воде (10 мл) и цинк (60 мг, 0,93 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 88%-ным выходом (85 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 421,44; найденная масса: 422,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,49 мин).

с) N-(5-(5-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 169b) (80 мг, 0,19 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 100°C в течение 4 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток экстрагируют в этилацетате. Растворитель отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (10 мг). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,75 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,66-7,6 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 3,99 (м, 4H), 2,06 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 431,44; найденная масса: 432,1 $[M-H]^+$ (ву: 0,36 мин).

Пример 170. N-(4'-Фтор-5-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение синтезируют с применением методик из примера 53. LC-MS (ESI): рассчитанная масса: 440,44; найденная масса: 441,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,57 мин).

Пример 171. N-(3-(5-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 87g) (1,5 г, 3,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (40 мл) добавляют соединение из промежуточного примера 13 (1,68 г, 7,59 ммоль, 2 экв.), карбонат натрия (1 г, 9,5 ммоль, 2,5 экв.) и воду (4 мл), и смесь дегазируют в течение 15 мин (N_2 барботированный). Добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,9 г, 0,76 ммоль, 0,2 экв.), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с получением соединения с 74%-ным выходом (1,15 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,86 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,72-7,60 (м, 3H), 7,39 (с, 2H), 6,31 (с, 2H), 4,15 (квartet, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,40 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 410,47; найденная масса: 411,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,11 мин).

Пример 172. N-(3-(5-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

а) 3-(5-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)анилин.

Смесь 20% NaOH (5 мл) и соединения из примера 171 (0,9 г, 2,12 ммоль) в 25 мл этанола нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), и органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с: получением соединения с 78%-ным выходом (0,7 г).

б) N-(3-(5-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1Н-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 172а) (75 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют пиридин (0,5 мл) и хлорид этансульфонилла (52 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Пиридин отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 25%-ным выходом (23 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,31 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,69-7,61 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 4H), 6,33 (с, 2H), 4,15 (квartet, 2H), 3,16 (квartet, 2H), 1,43 (т, 3H), 1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 460,55; найденная масса: 461,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,38 мин).

Пример 173. N-(3-(5-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из промежуточного примера 12 с применением методики из примера 171. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,40 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,41 (с, 2H), 6,32 (с, 2H), 4,53-4,49 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,46 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 424,5; найденная масса: 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,34 мин).

Пример 174. N-(3-(5-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

а) 3-(5-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)анилин.

Смесь 20% NaOH (5 мл) и соединения из примера 173 (1 г, 2,43 ммоль) в 25 мл этанола нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), и органический слой промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл). Растворитель отгоняют, и неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке над силикагелем с получением соединения с 93%-ным выходом (0,75 г).

б) N-(3-(5-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 174а) (100 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют пиридин (0,5 мл) и хлорид этансульфонилла (60 мг, 0,52 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Пиридин отгоняют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения с 8%-ным выходом (10 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,20 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 6,35 (м, 2H), 4,65-4,51 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,55 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,0; найденная масса: 460,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,44 мин).

Пример 175. N-(3-(5-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 173 с применением методики из примера 174. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,05 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,77 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,35 (м, 2H), 4,60-4,51 (м, 1H), 3,30 (квartet, 2H), 1,56-1,54 (д, 6H), 1,38 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 474,58; найденная масса: 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,50 мин).

Пример 176. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропионамид.

К раствору пропионовой кислоты (20 мг, 0,274 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (155 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч. Добавляют соединение из примера 132а) (110 мг, 0,274 ммоль) и ДИПЭА (0,15 мл, 0,821 ммоль, 3 экв.), и смесь перемешивают в течение 12 ч, гасят водой и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой с получением осадка, который фильтруют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта (14 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,23 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,33-8,31 (м, 2H), 8,04 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,40 (квartet, 2H), 1,11 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 458,46; найденная масса: 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,44 мин).

Пример 177. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

Соединение получают с применением методики из примера 176. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,62 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,31 (д, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,85 (м, 1H), 0,84 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 470,4; найденная масса: 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,52 мин).

Пример 178. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(6-фторпиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 131с) (330 мг, 0,75 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (130 мг, 0,9 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (120 мг, 0,15 ммоль, 0,2 экв.) и водный карбонат натрия (290 мг, 2,7 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,40 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (дт, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,47-7,26 (м, 3H), 2,07 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 459,4; найденная масса: 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,53 мин).

Пример 179. N-(5-(6-(1H-Пиразол-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-

бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают с применением методики из примера 148, начиная с N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (0,8 г, 3,089 ммоль) и (2-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (0,63 г, 3,71 ммоль, 1,2 экв.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,02 (д, 1H), 8,67 (д, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,64 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 442,45; найденная масса: 443,1 [M+H]⁺ (ву: 1,42 мин).

Пример 180. N-(2'-Фтор-4'-метокси-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 179е) (250 мг, 0,549 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (137 мг, 0,66 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (63 мг, 0,0549 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (117 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 90%-ным выходом (225 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (т, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 456,47; найденная масса: 456,6 [M+H]⁺ (ву: 1,07 мин).

Пример 181. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(2',4'-Дифтор-5-((5-йод-3-нитропиридин-2-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 1е) (2,58 г, 9,85 ммоль), 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин из промежуточного примера 14 (2,8 г, 9,85 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,57 г, 9,85 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (30 мл) нагревают при 130°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 40%-ным выходом (2,0 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 1H), 2,07 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 510,2; найденная масса: 510,9 [M+H]⁺ (ву: 1,75 мин).

б) N-(5-((3-Амино-5-йодпиридин-2-ил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 181а) (0,5 г, 0,98 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,2 г, 3,92 ммоль, 4 экв.) в воде (15 мл) и цинк (0,25 г, 3,92 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 64%-ным выходом (0,3 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,96 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,50 (квartet, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 2,05 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,2; найденная масса: 481,1 [M+H]⁺ (ву: 1,53 мин).

с) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-йод-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 181б) (3,12 г, 1,5 г) и муравьиной кислоты (15 мл) нагревают при 90°C в течение 1 ч. Муравьиную кислоту затем отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 92%-ным выходом (1,4 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,38 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74-7,64 (м, 2H), 7,42 (т, 1H), 7,26 (т, 1H), 2,11 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 490,2; найденная масса: 491,1 [M+H]⁺ (ву: 1,60 мин).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-((триметилсилил)этинил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 181с) (1,6 г, 3,265 ммоль) в ДМФ-Et₃N (1:1; 60 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 15 мин. Добавляют последовательно Pd(PPh₃)₄ (0,18 г, 0,163 ммоль, 0,05 экв.), йодид меди(I) (62 мг, 0,326 ммоль, 0,1 экв.) и этинилтриметилсилан (0,38 г, 3,91 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 73%-ным выходом (1,1 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 0,27 (с, 9H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 460,55; найденная масса: 461,2 [M+H]⁺ (ву: 1,83 мин).

е) N-(5-(6-Этинил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 181д) (1,1 г, 2,4 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляют TEAF (1M в ТГФ; 0,6 мл, 2,4 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют над слоем двуокиси кремния и дистиллируют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 5%-ный метанол в хлороформе) с получением продукта с 86%-ным выходом (0,8 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 2,07 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 388,3; найденная масса: 389,2 [M+H]⁺ (ву: 1,49 мин).

г) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 181е) (0,5 г, 1,28 ммоль), 4-азидо-1-метилпиперидина из промежуточного примера 11 (0,21 г, 1,54 ммоль, 1,2 экв.), аскорбата натрия (0,25 г, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,16 г, 0,6 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ДХМ и воде (2:5:2, 9 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 74%-ным выходом (0,5 г). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (д, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,65 (с, 2Н), 7,53-7,45 (м, 1Н), 7,05-7,49 (м, 1Н), 4,68-4,59 (м, 1Н), 3,18-3,13 (м, 4Н), 2,62 (с, 3Н), 2,44-2,39 (м, 4Н), 2,24 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 558,50; найденная масса: 529,2 [M+H]⁺ (ву: 0,39 мин).

Пример 182. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

Соединение из примера 181 (0,4 г, 0,757 ммоль) добавляют в водную бн. HCl (10 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия, и остаток очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 10%-ный метанол в ДХМ) с получением продукта с 30%-ным выходом (0,11 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 486,52; найденная масса: 487,3 [M+H]⁺ (ву: 0,22 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 182а) (55 мг, 0,113 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (17 мг, 0,226 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид этансульфонилла (17 мг, 0,135 ммоль, 1,2 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 46%-ным выходом (30 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 8,97 (д, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,75-7,71 (м, 2Н), 7,48-7,419 (м, 2Н), 7,27 (м, 1Н), 3,45 (м, 1Н), 2,79 (с, 3Н), 2,41-2,34 (м, 4Н), 2,28-2,24 (квartet, 2Н), 1,27-1,22 (м, 4Н), 1,03 (т, 3Н); LC-MS (ESI): рассчитанная масса: 578,64; найденная масса: 578,9 [M+H]⁺ (ву: 0,11 мин).

Пример 183. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамида.

К раствору циклопропанкарбоновой кислоты (14 мг, 0,169 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют ГАТУ (90 мг, 0,226 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 0,5 ч. Добавляют соединение из примера 182а) (55 мг, 0,113 ммоль) и ДИПЭА (45 мг, 0,339 ммоль, 3 экв.), и смесь перемешивают в течение 12 ч, гасят водой и экстрагируют ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой с получением осадка, который фильтруют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (12 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,68 (с, 1Н), 8,98 (с, 2Н), 8,83 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 7,71-7,66 (м, 2Н), 7,46-7,39 (м, 1Н), 7,28-7,23 (м, 1Н), 4,83 (м, 1Н), 3,62-3,52 (м, 4Н), 2,81 (с, 3Н), 2,30-2,26 (м, 4Н), 1,85 (м, 1Н), 0,83 (д, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 554,59; найденная масса: 554,9 [M+H]⁺ (ву: 0,183 мин).

Пример 184. N-(5-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

а) 5-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 152 (2,1 г, 4,895 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют 10%-ный водный раствор NaOH (10 мл), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 89%-ным выходом (1,6 г).

б) N-(5-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 184а) (50 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (20 мг, 0,258 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонилла (18 мг, 0,155 ммоль, 1,2 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 50%-ным выходом (30 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,93 (дд, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,61-7,57 (м, 4Н), 7,37 (с, 1Н), 7,31 (т, 2Н), 3,19 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 465,48; найденная масса: 466,1 [M+H]⁺ (ву: 1,47 мин).

Пример 185. N-(5-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 152 с применением методики из примера 184. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,93 (дд, 1Н), 7,76 (т,

2H), 7,61-7,54 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (т, 2H), 6,56 (т, 1H), 2,40 (квартет, 2H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,0 $[M+H]^+$ (ву: 1,51 мин).

Пример 186. N-(2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 151 (2,0 г, 4,514 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют 10%-ный водный раствор NaOH (2,5 мл), и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 99%-ным выходом (1,8 г).

б) N-(2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 186а) (50 мг, 0,124 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (20 мг, 0,258 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфоната (29 мг, 0,155 ммоль, 2,0 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 42%-ным выходом (25 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,34 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,66-7,57 (м, 5H), 7,36-7,30 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,50; найденная масса: 480,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,27 мин).

Пример 187. N-(2',6'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 151 с применением методики из примера 186. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,37 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,67 (с, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,30 (квартет, 2H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,3; найденная масса: 494,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,38 мин).

Пример 188. N-(4'-Фтор-2'-метокси-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают с применением методики из примера 148, начиная с N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (0,8 г, 3,089 ммоль) и (4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (0,63 г, 3,71 ммоль, 1,2 экв.). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,71-7,69 (м, 3H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,08 (дд, 1H), 6,93 (дт, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 455,48; найденная масса: 456,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,13 мин).

Пример 189. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(2'-Фтор-4'-метокси-5-нитро[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1с) (0,8 г, 3,089 ммоль) и (2-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (0,63 г, 3,71 ммоль, 1,2 экв.) с применением методики из примера 148а) с получением продукта с 97%-ным выходом (0,91 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,52 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,05-6,93 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

б) N-(5-Амино-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 189а) (0,9 г, 2,96 ммоль) с применением методики из примера 148b) с получением продукта с 97%-ным выходом (790 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,74 (с, 1H), 7,28 (т, 1H), 6,91-6,78 (м, 4H), 6,34 (с, 1H), 5,15 (ушир.с, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,98 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 274,3; найденная масса: 275,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,35 мин).

с) N-(5-((4-Бром-2-нитрофенил)амино)-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 189b) (3 г, 10,95 ммоль) с применением методики из примера 148с) с получением неочищенного продукта с 93%-ным выходом (4,82 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,13 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,06 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 474,3; найденная масса: 476,01 $[M+H]^+$ (ву: 1,85 мин).

д) N-(5-((2-Амино-4-бромфенил)амино)-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 189с) (4,8 г, 10,13 ммоль) с применением методики из примера 148d) с получением продукта с 93%-ным выходом (4,12 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,80 (с, 1H), 7,30 (т, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,98-6,82 (м, 5H), 6,63 (дд, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,09 (ушир.с, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,98 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 444,30; найденная масса: 441,0 $[M+H]^+$ (ву: 1,66 мин).

е) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 189d) (4 г, 9 ммоль) с применением методики из примера 148е) с получением продукта с 95%-ным выходом (3,8 г). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,38 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,99 (т, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,65-7,44 (м, 4H), 7,01-6,89 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 454,330; найденная масса: 456,0 $[M+H]^+$ (ву: 1,68 мин).

ф) N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2'-фтор-4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 189е) (0,8 г, 1,76 ммоль) с применением методики из примера 148f) с получением продукта с 71%-ным выходом (0,55 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 3H), 7,61 (т, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,57 (т, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 441,4; найденная масса: 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,44 мин).

Пример 190. N-(2'-Фтор-4'-метокси-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 189е) (0,25 г, 0,55 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,14 г, 0,66 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 мг, 0,055 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,12 г, 1,1 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 90%-ным выходом (0,23 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,42 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,58 (т, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 445,4; найденная масса: 455,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 0,75 мин).

Пример 191. N-(2'-Фтор-4'-метокси-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

а) 5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 189е) (2,5 г, 5,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляют водный раствор NaOH (2 г, 50 ммоль, 9 экв.), и смесь нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель затем отгоняют с получением соединения с 92%-ным выходом (2,1 г).

б) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору соединения из примера 191а) (0,8 г, 1,94 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (0,8 мл, 10,12 ммоль), затем хлорид циклопропансульфонила (0,326 г, 2,33 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 4% метанол в ДХМ) с получением продукта с 80%-ным выходом (0,8 г).

с) N-(2'-Фтор-4'-метокси-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 191b) (150 мг, 0,295 ммоль) с применением методики из примера 148f) с получением продукта с 41%-ным выходом (45 мг). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,94 (ушир.с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,64-7,560 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 1,02 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР); рассчитанная масса: 517,57; найденная масса: 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,39 мин).

Пример 192. {2'-Фтор-4'-метокси-5-[5-(1H-пиразол-4-ил)бензоимидазол-1-ил]бифенил-3-ил}амид циклопропансульфоновой кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 189е) с применением методики из примера 2 и хлорида циклопропансульфонила, и применяют методику из примера 148f). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,22 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,64-7,60 (т, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,90-2,80 (м, 1H), 1,10 (т, 3H), 1,02 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 503,55; найденная масса: 503,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,24 мин).

Пример 193. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

Соединение получают из соединения из примера 168е) (0,6 г, 1,35 ммоль) с применением методики из примера 186а) с получением продукта с 70%-ным выходом (0,38 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 401,41; найденная масса: 402,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,198 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 193а) (85 мг, 0,211 ммоль) с применением методики из примера 186b) с получением продукта с 35%-ным выходом (34 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,73 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,00 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,34 мин).

Пример 194. N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(2',4'-Дифтор-5-((2-нитро-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 17с) (0,67 г, 1,31 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют 1,2,4-триазол

(0,136 г, 1,95 ммоль, 1,5 экв.), оксид меди(I) (0,188 г, 1,31 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (0,85 г, 2,62 ммоль, 2 экв.), и затем смесь нагревают при 90°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 70%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 68%-ным выходом (0,4 г).

b) N-(5-((2-Амино-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 194a) (0,4 г, 0,88 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при 80°C медленно по порциям добавляют порошок железа (0,12 г, 2,2 ммоль, 2,5 экв.) в течение более 10 мин (осторожно: высокоэкзотермическая реакция). После завершения добавления смесь нагревают при 80°C в течение 1 ч и гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают холодной водой с получением твердого вещества, которое сушат в высоком вакууме с получением продукта с 67,5%-ным выходом (0,25 г).

c) N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 194b) (0,250 г, 0,595 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 80°C в течение 1 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 29%-ным выходом (75 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,88-7,87 (м, 3H), 7,8-7,7 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,5-7,4 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,41; найденная масса: 430,8 [M+H]⁺ (ву: 1,17 мин).

Пример 195. N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

a) 5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 194c) (0,26 г, 0,6 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляют 1:1 раствор HCl (3 мл), и смесь нагревают при 80°C в течение 1 ч. Смесь нейтрализуют раствором бикарбоната натрия и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением продукта с 56%-ным выходом (0,13 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 388,37; найденная масса: 388,8 [M+H]⁺ (ву: 0,5 мин).

b) N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 195a) (65 мг, 0,167 ммоль) с применением методики из примера 186b) и хлорида этансульфонила (32 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 15%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,50 (ушир.с, 1H), 9,15 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 2H), 7,83-7,76 (м, 3H), 7,60-7,48 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 3,32 (кв, 2H), 1,27-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 480,49; найденная масса: 480,8 [M+H]⁺ (ву: 1,41 мин).

Пример 196. N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 195a) с применением методики из примера 195. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,30 (ушир.с, 1H), 9,35 (м, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 7,87-7,76 (м, 3H), 7,61-7,46 (м, 4H), 7,27 (м, 1H), 3,18 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 466,46; найденная масса: 467,8 [M+H]⁺ (ву: 0,71 мин).

Пример 197. N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 195a) с применением методики из примера 195 и хлорида циклопропансульфонила. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,40 (ушир.с, 1H), 9,45 (м, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,35-8,25 (м, 2H), 7,88-7,76 (м, 3H), 7,65-7,48 (м, 4H), 7,21 (м, 1H), 2,96-2,9 (м, 1H), 1,04-1,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,5; найденная масса: 493,1 [M+H]⁺ (ву: 1,43 мин).

Пример 198. N-(5-(5-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)пропионамид.

К раствору соединения из примера 195a) (50 мг, 0,128 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют пропионовую кислоту (14 мг, 0,192 ммоль, 1,5 экв.). Добавляют ГАТУ (73 мг, 0,192 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 6 ч. Смесь гасят охлажденной водой, и осадок собирают с получением продукта с 26%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,17 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,24-8,22 (м, 2H), 8,17 (м, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,7-7,64 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 2,52-2,46 (кв, 2H), 1,27-1,23 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 444,44; найденная масса: 445,2 [M+H]⁺ (ву: 1,35 мин).

Пример 199. N-(5-(5-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 17c) с применением методик из примера 194 и 1,2,3-триазола. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,37 (с, 1H), 8,24 (м, 3H), 8,11-8,08 (м, 3H), 7,98-7,9 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,8-7,7 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,5-7,42 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,41; найденная масса: 431,1 [M+H]⁺ (ву: 1,53 мин).

Пример 200. N-(5-(5-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

а) 5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения: из примера 1h) (20 г, 45,2 ммоль) в этаноле (250 мл) добавляют водный раствор NaOH (5 г, 125 ммоль, 2,75 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 99%-ным выходом (18 г).

б) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200а) (3,0 г, 7,5 ммоль) с применением методики из примера 186б) и хлорида этансульфонила (4 г, 30,7 ммоль, 4 экв.) с получением продукта с 95%-ным выходом (3,5 г).

с) N-(5-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Раствор соединения из примера 200б) (2,5 г, 5,08 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (75 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,18 г, 6,1 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,28 г, 0,254 ммоль, 0,05 экв.) и водный карбонат натрия (1,0 г, 9,48 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 80%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 30%-ным выходом (0,7 г). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (ушир.с, 2H), 8,08 (ушир.с, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,62 (с, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 3,31 (кв, 2H), 1,27 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,1 [M+H]⁺ (ву: 1,22 мин).

д) N-(5-(5-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 200с) (50 мг, 0,104 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (0,5 мл, 6,32 ммоль), затем хлорид циклопропансульфонила (22 мг, 0,139 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 89%-ным выходом (40 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77-7,74 (м, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,48-7,46 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 3,30 (кв, 2H), 3,20-3,18 (м, 1H), 1,33-1,32 (м, 2H), 1,26-1,23 (м, 7H) ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 583,63; найденная масса: 584,1 [M+H]⁺ (ву: 1,62 мин).

Пример 201. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(пиридин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200б) с применением методик из примера 200с). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,10 (ушир.с, 4H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,97-7,82 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,06-7,04 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 1,28 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 419,51; найденная масса: 492,1 [M+H]⁺ (ву: 1,43 мин).

Пример 202. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(пиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200б) с применением методик из примера 200с). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,95 (с, 1H), 8,84 (д, 2H), 8,44 (д, 3H), 8,04 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,11-7,04 (дт, 1H), 3,21 (кв, 2H), 1,33 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 490,52; найденная масса: 490,9 [M+H]⁺ (ву: 0,37 мин).

Пример 203. N-(5-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200а) (15 г, 37,5 ммоль) с применением методики из примера 186б) и хлорида циклопропансульфонила (10 мл, 56,25 ммоль, 1,5 экв.), затем методики из примера 200с) с получением продукта с 40%-ным выходом (36 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,63 (д, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 1,05 (д, 5H) м.д. ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 491,51; найденная масса: 492,4 [M+H]⁺ (ву: 1,34 мин).

Пример 204. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 167 с применением методик из примера 2 и хлорида циклопропансульфонила. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,55-7,52 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,01-0,99 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 533,59; найденная масса: 534,1 [M+H]⁺ (ву: 1,59 мин).

Пример 205. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиацетамид.

а) N-(5-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиацетамид.

К раствору соединения из примера 200а) (250 мг, 0,625 ммоль) в ДХМ добавляют ТЭА (0,5 мл, 3,46 ммоль, 5,5 экв.), затем хлорид 2-метоксиацетила (81 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 20%-ный этилацетат в гексане, 68%-ный выход (200 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 205а) (100 мг, 0,212 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (70 мг, 0,297 ммоль, 1,4 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 57%-ным выходом (60 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,64 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,80-7,72 (м, 1Н), 7,65 (д, 2Н), 7,55-7,52 (м, 3Н), 7,45 (м, 2Н), 7,32-7,22 (м, 1Н), 4,52 (м, 1Н), 2,82 (м, 1Н), 1,48 (с, 3Н), 1,46 (с, 3Н), 1,01-0,99 (м, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 501,53; найденная масса: 502,1 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 206. N-(5-(5-(1-Ацетил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору соединения из примера 203 (50 мг, 0,101 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ТЭА (0,1 мл, 0,69 ммоль, 6,9 экв.), затем ацетилхлорид (12 мг, 0,142 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 74%-ным выходом (40 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,93 (ушир.с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,76-7,70 (м, 2Н), 7,58 (ушир.с, 2Н), 7,50-7,40 (м, 2Н), 7,30-7,20 (м, 1Н), 3,15 (с, 3Н), 2,90-2,80 (м, 1Н), 2,67 (с, 3Н), 1,01 (д, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 533,55; найденная масса: 534,1 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 207. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору соединения из примера 203 (50 мг, 0,101 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (16 мг, 0,202 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонила (14 мг, 0,122 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 60%-ным выходом (40 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1Н), 3,95 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,76 (дд, 2Н), 7,63 (д, 2Н), 7,52 (с, 1Н), 7,50-7,47 (м, 1Н), 7,30-7,29 (дт, 1Н), 3,61 (с, 3Н), 2,90-2,86 (м, 1Н), 1,04-1,02 (д, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 569,6; найденная масса: 569,9 [M+H]⁺ (ву: 0,64 мин).

Пример 208. N-(5-(5-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

а) N-(5-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-метансульфонамид.

К раствору соединения, полученного из соединения из примера 200а) (3,0 г, 7,5 ммоль) в ДХМ, добавляют пиридин (5 мл, 63,2 ммоль, 8,4 экв.), затем хлорид метансульфонила (1,3 г, 11,25 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 95%-ным выходом (3,5 г).

б) N-(5'-5-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 208а) (100 мг, 0,209 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (82 мг, 0,313 ммоль, 1,5 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 33%-ным выходом (30 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,28 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,80-7,70 (м, 1Н), 7,70-7,60 (м, 2Н), 7,54 (д, 2Н), 7,50-7,40 (м, 2Н), 7,30-7,20 (дт, 1Н), 4,72-4,65 (м, 1Н), 3,94 (с, 1Н), 3,16 (с, 3Н), 2,15-2,05 (м, 2Н), 2,00-1,90 (м, 2Н), 1,85-1,75 (м, 2Н), 1,70-1,60 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 533,59; найденная масса: 534,3 [M+H]⁺ (ву: 1,12 мин).

Пример 209. N-(2',6'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

а) N-(5-(5-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(5-амино-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (1,4 г, 6,1 ммоль), 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (1,6 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,53 г, 9,0 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (8 мл) нагревают при 110°C в течение 4 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30%-ный этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 28%-ным выходом (0,8 г).

б) N-(5-(5-Бром-3-нитропиридин-2-ил)амино)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 209а) (0,8 г, 1,73 ммоль) в ТГФ (25 мл) и метаноле (5 мл) добав-

ляют раствор хлорида аммония (0,37 г, 6,92 ммоль, 4 экв.) в воде (5 мл) и цинк (0,45 г, 6,92 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 80%-ным выходом (0,6 г).

с) N-(5-(6-Бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 209b) (0,6 г, 1,38 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 80°C в течение 1 ч. Муравьиную кислоту затем отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, и неочищенный материал промывают гексаном с получением указанного в заголовке соединения с 98%-ным выходом (0,5 г).

d) N-(2',6'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 209с) (1,3 г, 2,94 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,91 г, 4,41 ммоль, 1,5 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 61%-ным выходом (0,8 г).

е) 2',6'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 209d) (0,8 г, 1,8 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляют водный раствор NaOH (0,2 г, 5,4 ммоль, 3 экв.), и смесь нагревают при 80°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой после выпадения твердого вещества в осадок. Ее очищают хроматографией на колонке со щелочной окисью алюминия с применением 2%-ного метанола в хлороформе в качестве элюента с получением продукта с 20%-ным выходом (0,15 г).

ф) N-(2',6'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

К раствору соединения из примера 209е) (15 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют циклопропанкарбоновую кислоту (40 мг, 0,55 ммоль). Добавляют ГАТУ (200 мг, 0,55 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 4 ч. Смесь гасят охлажденной водой, осадок собирают и очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 10%-ным выходом (17 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,7 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,73-8,72 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,35-8,34 (т, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,57-7,51 (м, 1Н), 7,31-7,27 (т, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 1,86-1,83 (м, 1Н), 0,85-0,84 (д, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 470,47; найденная масса: 471,2 [M+H]⁺ (ву: 1,43 мин).

Пример 210. Диамид 3-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

а) Диамид 3-(5-(5-бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

К раствору соединения из примера 200а) (4,0 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют пиридин (5 мл, 63,29 ммоль, 6,3 экв.), затем хлорид диметилсульфамоила (2,0 г, 14,0 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке с 81%-ным выходом (4,1 г).

б) Диамид 3-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 210а) (200 мг, 0,394 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (121 мг, 0,383 ммоль, 1,3 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 23%-ным выходом (50 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,45 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,78-7,68 (м, 3Н), 7,57 (с, 2Н), 7,47 (м, 2Н), 7,34-7,24 (дт, 1Н), 2,80 (с, 6Н), 1,47 (д, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 536,6; найденная масса: 537,1 [M+H]⁺ (ву: 1,57 мин).

Пример 211. Диамид 3-(5-(5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 210а) с применением методик из примера 200с) и 2-(бензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,75-7,56 (м, 5Н), 7,48-7,43 (м, 2Н), 7,27 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,48-3,44 (м, 1Н), 1,3 (д, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 611,66; найденная масса: 612,1 [M+H]⁺ (ву: 1,87 мин).

Пример 212. Диамид 3-(2',4'-дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

К раствору соединения из примера 211 (250 мг, 0,391 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют ТФК (0,2 мл) и нагревают до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь полностью концентрируют и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 70%-ным выходом (80 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,96 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,80-7,70 (м, 2Н), 7,70-7,62 (д, 1Н), 7,57 (с, 2Н), 7,51-7,44 (м, 2Н), 7,29 (дт, 1Н), 6,47 (д, 1Н), 2,80 (с, 6Н);

LC-MS (ESI): рассчитанная масса: 521,54; найденная масса: 522,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,87 мин).

Пример 213. N-(5-(6-(1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-(6-(1Н-Пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из N-(5-(6-бром-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамида (2,1 г, 4,74 ммоль) с применением методики из примера 200с) с получением желаемого указанного в заголовке продукта с 95%-ным выходом (1,9 г).

б) N-(5-(6-(1-(Циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 213а) (50 мг, 0,125 ммоль) с применением методики из примера 200д) с получением продукта с 33%-ным выходом (20 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,80 (дд, 2H), 8,73 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,27 (т, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,25-1,23 (м, 2H) м.д.; рассчитанная масса: 534,54; найденная масса: 534,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,55 мин).

Пример 214. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 213а) с применением методики из примера 200д). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 9,01 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,69-8,68 (м, 2H), 8,31 (т, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,29 (дт, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 508,5; найденная масса: 508,7 $[M+H]^+$ (ву: 1,46 мин).

Пример 215. N-(5-(6-(1-(Этилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо [4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 213а) с применением методик из примера 200д). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,41 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,47 (дт, 1H), 7,28 (дт, 1H), 3,77 (кв, 2H), 1,16 (т, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 522,53; найденная масса: 523,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,56 мин).

Пример 216. Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

а) Диамид N-(2',4'-дифтор-5-((6-бром)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

К раствору N-(2',4'-дифтор-5-((6-бром)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)амин (3,0 г, 7,48 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют пиридин (3 мл, 37,9 ммоль, 2 экв.), затем хлорид диметилсульфамоила (1,6 г, 11,22 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1д). Растворитель отгоняют с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 55%-ным выходом (2,1 г).

б) Диамид N-(2', 4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 216а) (150 мг, 0,295 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола с получением указанного в заголовке соединения с 41%-ным выходом (45 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,81 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 509,53; найденная масса: 510,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,49 мин).

Пример 217. Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 216а) с применением методик из примера 200с) и 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,40 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,40 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (т, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,32-7,24 (дт, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 2,81 (с, 6H), 1,48 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 537,58; найденная масса: 538,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,62 мин).

Пример 218. Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридик-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

а) Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

Раствор соединения из примера 216а) (300 мг, 0,59 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 2-(бензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (220 мг, 0,708 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 мг, 0,0295 ммоль, 0,05 экв.) и водный карбонат натрия (125 мг, 1,179 ммоль, 2,0 экв.), и применяют методику из примера 1д). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 69%-ным выходом (250 мг). ^1H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6): δ 10,39 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25-8,2 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,7-7,5 (м, 2H), 7,5-7,25 (м, 1H), 7,08-7,0 (д, 1H), 5,43 (с, 2H), 2,81 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР); рассчитанная масса: 614,2; найденная масса: 613,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,4 мин).

б) Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N'-диметилсерной кислоты.

К раствору соединения из примера 218а) (240 мг, 0,391 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют ТФК (0,8 мл) и нагревают до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь полностью концентрируют, и неочищенный остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 50%-ным выходом (80 мг). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,40 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,32-7,26 (дт, 1H), 6,48 (д, 1H), 2,81 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР); рассчитанная масса: 522,53; найденная масса: 523,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,39 мин).

Пример 219. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) (0,2 г, 0,452 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 2-метил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения с 55,79%-ным выходом (0,13 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,71 (м, 3H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,24-4,18 (т, 2H), 2,155 (с, 3H), 1,98-1,92 (с, 2H), рассчитанная масса: 515,55; найденная масса: 516,3 $[M+H]^+$ (ву: 1,2 мин).

Пример 220. N-(4'-Фтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из N-(5-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (0,07 г, 0,164 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 2-метил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (0,092 г, 0,329 ммоль, 2,0 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 22,2%-ным выходом (0,018 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (д, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,36 (т, 2H), 4,48 (с, 1H), 4,26 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,91 (м, 2H), 1,15 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 497,56; найденная масса: 497,9 $[M+H]^+$ (ву: 0,9 мин).

Пример 221. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(3-фторпиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 200с). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,42 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,541-8,53 (д, 1H), 8,14-8,11 (д, 2H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,79-7,69 (м, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,48-7,46 (т, 1H), 2,155 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), рассчитанная масса: 458,43; найденная масса: 459,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,55 мин).

Пример 222. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 220. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,32 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97-7,91 (д, 1H), 7,90-7,76 (м, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,69 мин).

Пример 223. Этил 3-((2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-3-оксопропаноат.

К раствору соединения из примера 2а) (80 мг, 0,1995 ммоль) в ДХМ добавляют ТЭА (40 мг, 0,399 ммоль, 2,0 экв.), затем этил 3-хлор-3-оксопропаноат (32,9 мг, 0,219 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта с 20%-ным выходом (20 мг). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,7 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,3 (т, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (кв, 2H), 1,4 (т, 3H), 3,45 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 515,51; найденная масса: 516,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,96 мин).

Пример 224. 3-((2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-3-оксопропановая кислота.

К раствору соединения из примера 223 (20 мг, 0,0388 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (4 мг, 0,0776 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта с 90%-ным выходом (25 мг). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,7 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,3 (т, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,45 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 487,15; найденная масса: 488,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,638 мин).

Пример 225. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 2а) (100 мг, 0,249 ммоль) в ДМФ добавляют 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)уксусную кислоту (47 мг, 0,374 ммоль, 1,5 экв.), затем ГАТУ (189 мг, 0,498 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (96,5 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 71,4%-ным выходом (90 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,9 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,80-7,75 (м, 2Н), 7,7 (д, 1Н), 7,61-7,59 (м, 2Н), 7,48-7,42 (м, 1Н), 7,3 (м, 1Н), 4,12 (с, 1Н), 3,37 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 510,17; найденная масса: 511,2 [M+H]⁺ (ву: 0,386 мин).

Пример 226. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(2Н-тетразол-5-ил)ацетамид.

а) 2-Циано-N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 2а) (100 мг, 0,249 ммоль) в ДМФ добавляют цианоуксусную кислоту (25,6 мг, 0,299 ммоль, 1,2 экв.), затем ГАТУ (184 мг, 0,485 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (0,15 мл, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке с получением продукта с 19%-ным выходом (80 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 468; найденная масса: 469,3 [M+H]⁺ (ву: 0,88 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(2Н-тетразол-5-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 226а) (80 мг, 0,170 ммоль) в ДМФ добавляют азид натрия (11 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.), затем хлорид аммония (10 мг, 0,188 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 6,8%-ным выходом (6 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,73-7,60 (м, 3Н), 7,53 (с, 1Н), 7,16-7,10 (м, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 3,96 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 511,17; найденная масса: 512,1 [M+H]⁺ (ву: 0,874 мин).

Пример 227. (3S,5R)-N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксамид.

К раствору соединения из примера 2а) (80 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ добавляют 20%-ный фосген в толуоле (0,2 мл, 0,4 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч, и избыток фосгена удаляют продуванием азотом с последующим добавлением 2,6-диметилпиперазина (34 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение ночи, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта с 7%-ным выходом (7 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,9 (с, 1Н), 7,86-7,85 (м, 2Н), 7,12-7,65 (д, 1Н), 7,65-7,59 (м, 4Н), 7,43 (с, 1Н), 7,11 (м, 1Н), 4,2 (д, 2Н), 3,1-3,0 (ушир, 2Н), 2,7-2,6 (т, 1Н), 1,23-1,17 (д, 6Н); LC-MS (ESI): рассчитанная масса: 541,59; найденная масса: 542,2 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

Пример 228. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 227. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,9 (с, 1Н), 7,86-7,85 (м, 2Н), 7,72-7,65 (д, 1Н), 7,65-7,59 (м, 4Н), 7,43 (с, 1Н), 7,11-7,09 (м, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,63-3,60 (м, 4Н), 2,55-2,53 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н); LC-MS (ESI): рассчитанная масса: 527,57; найденная масса: 528,1 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

Пример 229. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 226. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,4 (ушир.с, 1Н), 8,14 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,83 (м, 1Н), 7,72-7,70 (д, 1Н), 7,66-7,59 (м, 2Н), 7,55 (с, 1Н), 7,15-7,11 (м, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,37 (с, 2Н), 2,269 (м, 2Н), 1,27 (с, 3Н), 1,25 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 555,62; найденная масса: 556,2 [M+H]⁺ (ву: 0,75 мин).

Пример 230. 1-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 2а) (20 мг, 0,049 ммоль) в ДХМ добавляют изоцианат фурфурала (7 мг, 0,059 ммоль, 1,2 экв.), затем ДИПЭА (0,01 мл, 0,0747 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают в течение ночи, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 92%-ным выходом (24 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,07 (с, 1Н), 8,95 (ушир.с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,97-7,96 (м, 2Н), 7,75-7,59 (м, 5Н), 7,40 (м, 2Н), 7,26 (м, 1Н), 6,82 (т, 1Н), 6,4 (м, 1Н), 6,27 (м, 1Н), 4,32-4,31 (д, 2Н), 3,88 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 524,52; найденная масса: 525,1 [M+H]⁺ (ву: 0,75 мин).

Пример 231. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(2-((2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору соединения из примера 2а) (100 мг, 0,249 ммоль) в ДМФ добавляют 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (121 мг, 0,498 ммоль, 2 экв.), затем ГАТУ (190 мг, 0,498 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (0,17 мл, 0,996 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 25%-ным выходом (25 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 231а) (23 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляют ТФК (1 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который перекристаллизовывают из диэтилового эфира с получением продукта с 70%-ным выходом (18 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,62 (ушир.с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,75-7,7 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,48-7,44 (т, 1H), 7,3-7,26 (т, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 527,22; найденная масса: 528,1 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

Пример 232. Метил(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамат.

К раствору соединения из примера 2а) (60 мг, 0,15 ммоль) в хлороформе (5 мл) при 0°C добавляют метилхлорформиат (14 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и пиридин (0,024 мл, 0,3 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и затем гасят водой и экстрагируют хлороформом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения с 37%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,13 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,70-7,67 (м, 3H), 7,60 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 3,87 (м, 3H), 3,72 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 459,15; найденная масса: 460,2 [M+H]⁺ (ву: 0,94 мин).

Пример 233. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-морфолиноацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) (100 мг, 0,249 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-морфолиноуксусной кислоты (54 мг, 0,373 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 19%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,9 (с, 3H), 3,87-3,15 (м, 8H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 528,55; найденная масса: 529,3 [M+H]⁺ (ву: 0,38 мин).

Пример 234. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 225. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,42-7,37 (т, 1H), 7,27-7,23 (т, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,50-3,35 (м, 2H), 3,05-2,99 (т, 2H), 1,79-1,68 (м, 5H), 1,40 (с, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 526,58; найденная масса: 527,1 [M+H]⁺ (ву: 0,36 мин).

Пример 235. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 225. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,02 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,49-7,47 (т, 1H), 7,31-7,29 (т, 1H), 4,34-4,32 (д, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 4H); рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,5 [M+H]⁺ (ву: 0,28 мин).

Пример 236. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',3'-дигидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-этилпиперазин-1-карбоксамида.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 227. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,53 (ушир.с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (т, 2H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,63 (дд, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,283 (дт, 1H), 4,35 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,57 (д, 3H), 3,24-3,18 (м, 3H), 3,07-3,02 (м, 2H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 543,6; найденная масса: 543,2 [M+H]⁺ (ву: 0,224 мин).

Пример 237. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132а) (100 мг, 0,248 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (35 мг, 0,273 ммоль, 1,1 экв.) с получением продукта с 7,08%-ным выходом (9 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,89 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,29 (с,

2Н), 8,10 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,67-7,61 (м, 1Н), 7,14-7,08 (м, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,80 (с, 2Н), 3,29 (т, 2Н), 2,14 (т, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 513,21; найденная масса: 514,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,27 мин).

Пример 238. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-морфолиноацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132а) с применением методики из примера 225. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,1 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,42 (д, 2Н), 8,31 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,77-7,75 (м, 1Н), 7,47 (т, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 4,27 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,82 (т, 4Н), 2,50 (т, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 529,20; найденная масса: 530,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,23 мин).

Пример 239. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132а) с применением методики из примера 225. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,0 (с, 1Н), 9,73 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 8,43 (т, 2Н), 8,31 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,79-7,73 (м, 1Н), 7,49-7,44 (м, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 4,20 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,37 (т, 4Н), 1,80-1,69 (м, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 527,57; найденная масса: 528,6 $[M+H]^+$ (ву: 0,32 мин).

Пример 240. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

а) трет-Бутил 4-((2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение получают из соединения из примера 132а) (100 мг, 0,248 ммоль) с применением методики из примера 225 и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (56 мг, 0,248 ммоль, 2 экв.) с получением продукта с 26,3%-ным выходом (40 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 513,21; найденная масса: 514,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,68 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

К раствору соединения из примера 240а) (30 мг, 0,0489 ммоль) в ДХМ добавляют ТФК (1 мл) и перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением продукта с 98%-ным выходом (25 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,50 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 8,72-8,66 (м, 2Н), 8,40-8,35 (м, 3Н), 8,29 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,90-7,89 (д, 1Н), 7,73-7,67 (м, 2Н), 7,46-7,41 (м, 1Н), 7,28-7,23 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,37-3,34 (д, 2Н), 2,99-2,90 (м, 2Н), 2,73-2,68 (м, 1Н), 2,01-1,98 (д, 2Н), 1,85-1,77 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 513,21; найденная масса: 514,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,68 мин).

Пример 241. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132а) с применением методики из примера 225. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,9 (с, 1Н), 9,0 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,6 (с, 1Н), 8,3 (с, 1Н), 8,4 (д, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,75 (м, 1Н), 7,48 (м, 1Н), 7,29 (м, 1Н), 5,23 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 511,49; найденная масса: 512,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,01 мин).

Пример 242. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксамида.

К раствору соединения из примера 132а) (100 мг, 0,248 ммоль) в ДХМ добавляют 20%-ный фосген (73,4 мг, 0,748 ммоль, 3 экв.), затем 1-этилпиперазин (28,3 мг, 0,248 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2б). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 5,9%-ным выходом (8 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,13 (с, 2Н), 8,90 (л, 1Н), 8,70-8,69 (д, 1Н), 8,40-8,39 (д, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,18 (т, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,74-7,63 (м, 3Н), 7,46-7,40 (м, 1Н), 7,28-7,22 (м, 1Н), 4,32-4,29 (д, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,34 (м, 2Н), 2,80 (т, 2Н), 1,24 (с, 3Н), 1,22 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,24; найденная масса: 543,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,67 мин).

Пример 243. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)акриламид.

К раствору соединения из примера 132а) (60 мг, 0,1492 ммоль) в ДХМ добавляют ТЭА (30 мг, 0,298 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид акрилоила (16,1 мг, 0,179 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 4 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2б). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 41%-ным выходом (28 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,7 (с, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,754 (д, 1Н), 8,44 (т, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,069 (д, 2Н), 7,79-7,75 (м, 2Н), 7,48 (т, 1Н), 7,30 (т, 1Н), 6,55-6,51 (м, 1Н), 6,32 (д, 1Н), 5,84 (д, 1Н), 3,92 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 456,15; найденная масса: 457,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,456 мин).

Пример 244. Диамид N-циклопропил-N'-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)серной кислоты.

К раствору соединения из примера 132а) (60 мг, 0,149 ммоль) в пиридине добавляют N-циклопропил-2-оксооксазолидин-3-сульфонамид (49 мг, 0,238 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивают при

50°C в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 19,4%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,89 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (т, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 0,65-0,55 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 521,14; найденная масса: 522,1 [M+H]⁺ (ву: 1,480 мин).

Пример 245. Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N'-(фуран-2-илметил)серной кислоты.

К раствору соединения из примера 132a) (100 мг, 0,248 ммоль) в пиридине добавляют N-(фуран-2-илметил)-2-оксооксазолидин-3-сульфонамид (97 мг, 0,398 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 18%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,24 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,31-8,28 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 7,71-7,64 (м, 3H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 6,28-6,27 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,10-4,09 (д, 2H), 3,88 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 561,14; найденная масса: 562,1 [M+H]⁺ (ву: 1,513 мин).

Пример 246. N-(5-(6-(2-Амиопиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил (4-(3-(5-ацетамидо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)карбамат.

Соединение получают из соединения из примера 131с) с применением методики из примера 131d).

б) N-(5-(6-(2-Амиопиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 246a) (0,2 г, 0,359 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют (1,2 мл) ТФК при 0°C. Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме, гасят бикарбонатом натрия и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 17,7%-ным выходом (0,29 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,70-8,69 (д, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,10-8,08 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,41-7,39 (д, 1H), 7,31 (м, 2H), 2,12 (с, 3H); рассчитанная масса: 456,48; найденная масса: 457,3 [M+H]⁺ (ву: 0,19 мин).

Пример 247. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(тиазол-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 131с) (100 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (6 мл) с применением методики из примера 200с) и бромида тиазол-2-илцинка (II) (155 мг, 0,677 ммоль, 3,0 экв.) с получением продукта с 25%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 9,08 (д, 2H), 8,72 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,46 (т, 1H), 7,28 (т, 1H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 447,46; найденная масса: 448,0 [M+H]⁺.

Пример 248. N-(5-(6-(6-Амиопиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 131с) с применением методики из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,44-8,34 (м, 3H), 8,04 (ушир.с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 456,15; найденная масса: 457,2 [M+H]⁺ (ву: 0,20 мин).

Пример 249. N-(5-(5-(4-Амиофенил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 131с) с применением методики из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,95-6,90 (м, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 455,16; найденная масса: 456,3 [M+H]⁺ (ву: 0,78 мин).

Пример 250. N-(5-(5-(2-Амиопиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методики из примера 246 с получением продукта с 97,6%-ным выходом (0,40 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,68 (с, 1H), 8,21-8,20 (д, 2H), 7,91-7,88 (т, 2H), 7,84-7,81 (дд, 1H), 7,70-7,68 (д, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 2H), 3,33 (с, 1H), 2,19 (с, 3H); рассчитанная масса: 455,46; найденная масса: 456,3 [M+H]⁺ (ву: 0,29 мин).

Пример 251. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(тиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) (200 мг, 0,452 ммоль) в ТГФ (6 мл) с применением методики из примера 200с) и бромида тиазол-2-илцинка(II) (310 мг, 1,35 ммоль, 3,0 экв.) с получением продукта с 25%-ным выходом (50 мг).

Пример 252. N-(5-(5-(6-Амиопиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-

бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методики из примера 1i). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,25 (д, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59-7,51 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,05-6,99 (м, 4H), 2,1 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 455,16; найденная масса: 456,1 [M+H]⁺ (ву: 0,21 мин).

Пример 253. N-(5-(5-(3-Амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил (4-(1-(5-ацетидамо-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методики, указанной в примере 1i).

б) N-(5-(5-(3-Амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 253a) (15 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ добавляют ТФХ (1 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч и концентрируют с получением продукта с 50,4%-ным выходом (6 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (с, 1H), 8,11-8,10 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 4H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,97 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 458,46; найденная масса: 459,0 [M+H]⁺ (ву: 0,43 мин).

Пример 254. N-(5-(5-(2-Аминотиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору N-(5-(5-(2-бромацетил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид (100 мг, 0,20 ммоль) в этаноле добавляют тиомочевину (20 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 14,7%-ным выходом (14 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,73 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 2,10 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,4; найденная масса: 462,1 [M+H]⁺ (ву: 0,80 мин).

Пример 255. N-(5-(5-(2-Аминопиримидин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методики из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,84 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 3H), 7,53 (д, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 456,4; найденная масса: 457,1 [M+H]⁺ (ву: 0,56 мин).

Пример 256. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 29a) (50 мг, 0,128 ммоль) с применением методики из примера 225 с применением 1-метилпиперидинкарбоновой кислоты (22 мг, 0,154 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 30%-ным выходом (20 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,59 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15-8,14 (т, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 4H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,56 (т, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,0 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,7 (м, 1H), 2,14-2,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,1 [M+H]⁺ (ву: 1,245 мин).

Пример 257. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 29a) с применением методики из примера 225. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,12 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,13 (т, 1H), 7,95-7,9 (м, 2H), 7,82-7,71 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,28-7,23 (дт, 1H), 6,55-6,54 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,48-2,32 (м, 8H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 527, 57; найденная масса: 528,2 [M+H]⁺ (ву: 0,36 мин).

Пример 258. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 29a) с применением методики из примера 225. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,2 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,07 (т, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,8-7,73 (м, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,47-7,41 (дт, 1H), 7,28-7,23 (дт, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,24 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 496,47; найденная масса: 497,0 [M+H]⁺ (ву: 0,17 мин).

Пример 259. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 29a) с применением методики из примера 225 и 2-(пиперидин-1-ил) уксусной кислоты (41 мг, 0,290 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 10,1%-ным выходом (10 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,11 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,24-8,21 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94-7,92 (дд, 1H), 7,84-7,82 (д, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,49-7,43 (т, 1H), 6,57-6,56 (т, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,67 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,60-1,59 (т, 5H), 1,40 (с, 2H);

ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,3 мин).

Пример 260. N-(5-(5-(1Н-Пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 29а) с применением методики из примера 225. 1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD): δ 8,62 (с, 1Н), 8,29-8,28 (д, 1Н), 8,17-8,16 (т, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,85-7,83 (дд, 3Н), 7,77-7,76 (д, 1Н), 7,68-7,67 (м, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,15-7,12 (м, 2Н), 6,58-6,57 (т, 1Н), 3,73 (с, 2Н), 3,02 (т, 4Н), 2,00-1,94 (м, 7Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,53; найденная масса: 499,6 $[M+H]^+$ (ву: 0,6 мин).

Пример 261. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-этилпиперидин-3-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 225. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$): δ 10,6 (д, 1Н), 9,50 (с, 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,00-7,96 (д, 2Н), 7,80-7,70 (м, 3Н), 7,64-7,59 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,28 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,60-3,56 (д, 3Н), 3,43-3,37 (м, 1Н), 3,14-3,04 (д, 2Н), 3,0-2,89 (т, 2Н), 2,13 (д, 1Н), 2,00-1,95 (д, 1Н), 1,73-1,69 (д, 1Н), 1,55 (д, 1Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 540,6; найденная масса: 541,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,22 мин).

Пример 262. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-3-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 255. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$): δ 10,6 (д, 1Н), 9,50 (с, 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,00-7,96 (д, 2Н), 7,80-7,70 (м, 3Н), 7,64-7,59 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,28 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,60-3,56 (д, 3Н), 3,43-3,37 (м, 1Н), 3,14-3,04 (д, 2Н), 3,0-2,89 (т, 2Н), 2,13 (д, 1Н), 2,00-1,95 (д, 1Н), 1,73-1,69 (д, 1Н), 1,55 (д, 1Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 526,58; найденная масса: 527,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,15 мин).

Пример 263. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е) (250 мг, 0,644 ммоль), 4-азидотетрагидро-2Н-пирана (90 мг, 0,77 ммоль, 1,2 экв.), йодида меди (12 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 45%-ным выходом (150 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$): δ 10,4 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,94-7,90 (м, 1Н), 7,83-7,76 (м, 3Н), 7,53 (с, 1Н), 7,40-7,52 (м, 1Н), 7,34-7,22 (м, 1Н), 4,80 (м, 1Н), 4,02 (м, 2Н), 3,50-3,52 (м, 2Н), 2,10 (с, 3Н), 2,0-2,12 (м, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 514,5; найденная масса: 514,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,32 мин).

Пример 264. N-(5-(5-(1Н-1,2,3-Триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е) (300 мг, 0,77 ммоль), азидата натрия (150 мг, 2,32 ммоль, 3,0 экв.), йодида меди (14 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 16 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 64,3%-ным выходом (200 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$): δ 10,4 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,97-7,94 (д, 1Н), 7,85-7,76 (м, 3Н), 7,56 (д, 1Н), 7,47 (м, 1Н), 7,30 (м, 1Н), 2,10 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,4; найденная масса: 431,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,69 мин).

Пример 265. N-(5-(5-(1-(Циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 17е) (100 мг, 0,25 ммоль), азидата натрия (25 мг, 0,387 ммоль, 1,5 экв.), (бромметил)циклопропана (41 мг, 0,310 ммоль, 1,2 экв.), йодида меди (5 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 16 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 80,6%-ным выходом (100 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 10,4 (с, 1Н), 8,68 (д, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,90-7,88 (м, 2Н), 7,81-7,69 (м, 3Н), 7,51-7,39 (м, 3Н), 7,28-7,22 (м, 1Н), 4,25 (д, 2Н), 2,10 (с, 3Н), 1,34 (м, 1Н), 0,63-0,56 (2Н, д), 0,50-0,46 (2Н, д); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 484,5; найденная масса: 484,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,42 мин).

Пример 266. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 2',4'-дифтор-5-(5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин (60 мг, 0,126 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (19 мг, 2,52 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид этансульфоната (19 мг, 0,152 ммоль, 1,2 экв.). После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 42%-ным выходом (30 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,92 (с, 1Н), 8,3 (д, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,77-7,69 (м, 5Н), 7,45 (м, 1Н), 6,56 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,28-3,27 (м, 4Н), 1,6-1,49 (м, 6Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 564,6; найденная масса: 565,4 $[M+H]^+$ (ву: 1,46 мин).

Пример 267. N-(5-(5-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 5-(6-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (70 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (42 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.), затем хлорид этансульфонилла (27 мг, 0,216 ммоль, 1,2 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 2,3%-ным выходом (2 мг).

Пример 268. N-(5-(6-(1-(Циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь N-(5-(6-этинил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (300 мг, 0,77 ммоль), азида натрия (76 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.), (бромметил)циклопропана (125 мг, 0,92 ммоль, 1,2 экв.), йодида меди (14 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 16 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 82,6%-ным выходом (310 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,4 (с, 1H), 8,99 (д, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,23 (м, 1H), 0,63-0,60 (2H, д), 0,50-0,48 (2H, д); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 485,4; найденная масса: 486,1 [M+H]⁺ (ву: 1,52 мин).

Пример 269. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь N-(5-(6-этинил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид (250 мг, 0,644 ммоль), 4-азидотетрагидро-2H-пирана (90 мг, 0,77 ммоль, 1,2 экв.), йодида меди (12 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 45%-ным выходом (150 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,4 (с, 1H), 8,99-8,97 (м, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,61-8,60 (м, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,3-7,24 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,0-2,12 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 515,5; найденная масса: 516,5 [M+H]⁺ (ву: 1,37 мин).

Пример 270. Этил 2-(4-(3-(5-ацетамидо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат.

Смесь N-(5-(5-этинил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетамида (200 мг, 0,51 ммоль), азида натрия (90 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.), этил 2-бромацетата (100 мг, 0,61 ммоль, 1,2 экв.), аскорбата натрия (100 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (45,9 мг, 0,255 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО, ТГФ и воде (1:1:1, 3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 76%-ным выходом (200 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,4 (с, 1H) 9,02-8,99 (д, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,71-7,70 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,22 (кв, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 517,45; найденная масса: 517,8 [M+H]⁺ (ву: 1,47 мин).

Пример 271. 2-(4-(3-(5-Ацетамидо-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид.

К смеси соединения из примера 270 (100 мг, 0,19 ммоль) в метаноле добавляют метональный аммиак при 0°C, и смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь дистиллируют полностью, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (12 мг). δ 10,5 (с, 1H), 9,14-8,97 (д, 2H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,81-7,80 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,8 (с, 2H), 2,10 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 515,5; найденная масса: 516,5 [M+H]⁺ (ву: 1,37 мин).

Пример 272. N-(5-(6-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь N-(5-(6-этинил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (300 мг, 0,77 ммоль), азида натрия (75 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.), йодида меди (14 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 16 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 90%-ным выходом (300 мг).

Пример 273. N-(5-(6-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 5-(6-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (70 мг, 0,179 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (42 мг, 0,53 ммоль, 3,0 экв.), затем хлорид этансульфонилла (20 мг, 0,179 ммоль, 1,0 экв.). Реакцию отслеживают с помощью ЖХМС. После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 9,3%-ным выходом (8 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,4 (с, 1H), 9,0-8,97 (м, 2H), 8,64 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75-7,64 (м, 3H), 7,47-7,43 (м, 3H), 3,31-3,24 (кв, 2H), 1,39-1,34 (т, 3H); ЖХ-МС

(ИЭР): рассчитанная масса: 481,4; найденная масса: 481,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,36 мин).

Пример 274. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 2',4'-дифтор-5-(6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин (65 мг, 0,136 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (21 мг, 2,72 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид этансульфонил (21 мг, 0,164 ммоль, 1,2 экв.). После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 42%-ным выходом (30 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,4 (с, 1Н), 9,04 (с, 1Н), 8,, 99-8,98 (д, 1Н), 8,90 (д, 1Н), 8,63-8,61 (д, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 7,76-7,70 (м, 2Н), 7,49 (м, 2Н), 7,35 (д, 1Н), 4,82 (м, 1Н), 3,95 (д, 2Н), 3,58-3,55 (т, 2Н), 3,36-3,28 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,29-1,24 (т, 3Н), 1,08-1,06 (т, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 565,5; найденная масса: 565,9 $[M+H]^+$ (ву: 1,44 мин).

Пример 275. N-(5-(6-(1-(Циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 5-(6-(1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (50 мг, 0,112 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (26 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.) и хлорид этансульфонил (17 мг, 0,135 ммоль, 1,2 экв.). После завершения реакции растворитель отгоняют, и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 33%-ным выходом (20 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,3 (с, 1Н), 9,02-8,99 (м, 2Н), 8,81 (д, 1Н), 8,63-8,61 (д, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 7,77-7,69 (м, 2Н), 7,49-7,42 (м, 2Н), 7,31-7,25 (д, 1Н), 4,33 (д, 2Н), 3,42-3,26 (м, 2Н), 1,34-1,24 (т, 3Н), 0,63-0,60 (т, 2Н), 0,49-0,48 (т, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 535,5; найденная масса: 535,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,1,33 мин).

Пример 276. N-(5-(6-(1-(Циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропанкарбоксамида.

К раствору 5-(6-(1-(циклопропилметил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (50 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ добавляют циклопропанкарбоновую кислоту (11 мг, 0,13 ммоль, 1,2 экв.), затем ГАТУ (91 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (43 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке с получением продукта с 51%-ным выходом (25 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,6 (с, 1Н), 8,99 (д, 2Н), 8,88 (д, 1Н), 8,62 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 7,76-7,71 (м, 2Н), 7,47-7,40 (м, 1Н), 7,29-7,24 (м, 1Н), 4,33-4,30 (д, 2Н), 3,64-3,62 (м, 2Н), 3,12-3,09 (м, 2Н), 1,87-1,83 (м, 1Н), 0,63-0,61 (т, 2Н), 0,49-0,48 (т, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 511,5; найденная масса: 511,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,63 мин).

Пример 277. N-(3-(3-Фторпиридин-4-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

а) N-(3-Бром-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-нитрофенил)амино)фенил)ацетамид.

Раствор 4-(4-фтор-3-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразола (1,6 г, 7,239 ммоль), N-(3-амино-5-бромфенил)ацетамида (1,98 г, 8,687 ммоль) и фторида калия (0,503 г, 8,687 ммоль) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 35%-ным выходом (1,1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 430,1; найденная масса: 432 $[M+H]^+$ (ву: 1,50 мин).

б) N-(3-(2-Амино-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-бромфенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 277а) (1,0 г, 2,32 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метаноле (20 мл) добавляют раствор хлорида аммония (1,24 г, 23,20 ммоль, 10 экв.) в воде (15 мл) и цинк (1,5 г, 23,20 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения с 90%-ным выходом (0,9 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 399,1; найденная масса: 400,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,61 мин).

с) N-(3-Бром-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1R-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 277б) (1,0 г, 2,50 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 90°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением продукта с 85%-ным выходом (0,9 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 410,1; найденная масса: 412,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,403 мин).

д) N-(3-(3-Фторпиридин-4-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 277с) (0,1 г, 0,243 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (4 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют (3-фторпиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,041 г, 0,292 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,020 г, 0,024 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,077 г, 0,731 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с

21%-ным выходом. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,5 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,80-7,65 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 426,16; найденная масса: 427,1 [M+H]⁺ (ву: 0,20 мин).

Пример 278. N-(3-(3-Фторпиридин-4-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 277 (0,9 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) с применением методики из примера 2 и хлорида этансульфонила (60 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 15,13%-ным выходом (28 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,69-8,68 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,54-8,52 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74-7,71 (т, 1H), 7,67-7,64 (д, 1H), 7,58-7,56 (д, 1H), 7,44-7,43 (т, 1H), 7,36-7,33 (д, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,07-3,02 (квartet, 2H), 1,22-1,18 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 476,14; найденная масса: 476,9 [M+H]⁺ (ву: 0,36 мин).

Пример 279. N-(3-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 277с) с применением методики из примера 277d). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,5 (с, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,66-8,63 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 442,13; найденная масса: 443,1 [M+H]⁺ (ву: 0,28 мин).

Пример 280. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиримидин-2-амин.

Раствор 1-(5-бром-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазола (0,075 г, 0,161 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют пиримидин-2-амин (0,018 г, 0,193 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Последовательно добавляют Pd₂(dba)₃ (0,014 г, 0,016 ммоль, 0,1 экв.) и ксантфос (0,037 г, 0,064 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (0,209 г, 0,644 ммоль, 4,0 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и затем нагревают при 110°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют на слое целита, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 2%-ный метанол в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения с 11,6%-ным выходом (0,09 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57-8,56 (д, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01-7,97 (с, 3H), 7,84-7,81 (д, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,46-7,432 (м, 2H), 7,280-7,286 (м, 1H), 6,95-6,32 (т, 1H), 3,88 (с, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,48; найденная масса: 480,1 [M+H]⁺ (ву: 1,52 мин).

Пример 281. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-амин.

Соединение получают из 1-(5-бром-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазола (0,05 г, 0,107 ммоль) с применением методики из примера 280 и тиазол-2-амин (0,01 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) с получением указанного в заголовке соединения с 11,7%-ным выходом (0,06 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,45 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86-7,83 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,28-7,27 (д, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 3,95 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 484,52; найденная масса: 485,2 [M+H]⁺ (ву: 1,01 мин).

Пример 282. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин.

Соединение получают из 1-(5-бром-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазола с применением методики из примера 280. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,72 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97-7,90 (м, 3H), 7,79-7,77 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63-7,61 (д, 1H), 7,56-7,55 (д, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,86-5,85 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 481,50; найденная масса: 482,1 [M+H]⁺ (ву: 1,45 мин).

Пример 283. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-амин.

Соединение получают из 1-(5-бром-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазола с применением методики из примера 280. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,13 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02-8,00 (д, 2H), 7,821 (с, 1H), 7,74-7,70 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H); рассчитанная масса: 481,50; найденная масса: 482,1 [M+H]⁺ (ву: 1,36 мин).

Пример 284. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из 4-(4-(1-(5-амино-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола (88 мг, 0,185 ммоль) с применением методики из примера 2b) и хлорида этансульфонила (28,6 мг, 0,370 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 33,6%-ным выходом (35 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01-7,97 (д, 2H), 7,69 (м, 3H), 7,59 (д, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 4H), 1,8 (м, 2H), 1,28-1,24 (т, 3H), 1,15 (с, 6H); рассчитанная масса: 565,63; найденная масса: 566,2 [M+H]⁺ (ву: 1,40 мин).

Пример 285. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор N-[5-(6-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (0,10 г, 0,182 ммоль) в ТФК (4 мл) перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме, гасят бикарбонатом натрия и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 84,3%-ным выходом (0,70 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,68-8,67 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,99-7,96 (дд, 1Н), 7,89 (с, 2Н), 7,76-7,70 (м, 2Н), 7,49-7,43 (м, 1Н), 7,31-7,26 (м, 1Н), 6,51-6,48 (д, 1Н), 2,13 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса 457,43; найденная масса: 458,1 [M+H]⁺ (ву: 0,68 мин).

Пример 286. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Раствор N-1,5-(6-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамида (0,140 г, 0,234 ммоль) в ТФК (5 мл) перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме, гасят бикарбонатом натрия и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 23,7%-ным выходом (0,028 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1Н), 9,07 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,93 (с, 2Н), 7,78-7,72 (м, 2Н), 7,48-7,45 (д, 2Н), 7,30-7,26 (т, 1Н), 6,52-6,50 (д, 1Н), 3,30-3,28 (кв, 2Н), 1,28-1,25 (т, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 507,51; найденная масса: 508,1 [M+H]⁺ (ву: 0,1 мин).

Пример 287. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из N-(5-(5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (0,15 г, 0,274 ммоль) с применением методики из примера 286 с получением продукта с 11,2%-ным выходом (0,014 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,92 (с, 1Н), 8,20-8,19 (с, 1Н), 8,05-8,02 (дд, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,83-7,78 (м, 2Н), 7,74 (с, 1Н), 7,67-7,61 (м, 2Н), 7,55 (с, 1Н), 7,16-7,09 (м, 2Н), 6,69-6,67 (д, 1Н), 2,65 (с, 5Н), 2,19 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса 456,44; найденная масса: 457,1 [M+H]⁺ (ву: 0,68 мин).

Пример 288. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из N-(5-(5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамида (0,25 г, 0,419 ммоль) с применением методики из примера 286 с получением продукта с 82,5%-ным выходом (0,175 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,38 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,025-7,954 (м, 2Н), 7,83-7,84 (д, 1Н), 7,82-7,72 (м, 2Н), 7,68-7,66 (д, 1Н), 7,61 (с, 2Н), 7,50-7,43 (м, 2Н), 7,31-7,26 (т, 1Н), 6,50-6,47 (д, 1Н), 3,33-3,27 (кв, 2Н), 1,28-1,24 (т, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 506,52; найденная масса: 507,0 [M+H]⁺ (ву: 0,085 мин).

Пример 289. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(5-(5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (0,145 г, 0,238 ммоль) с применением методики из примера 286 с получением продукта с 6,1%-ным выходом (0,09 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,19 (с, 1Н), 8,07-8,04 (дд, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,85-7,82 (дд, 2Н), 7,76-7,71 (м, 2Н), 7,90 (м, 2Н), 7,64-7,59 (м, 1Н), 7,15-7,13 (м, 2Н), 6,71-7,68 (д, 1Н), 2,76-2,72 (м, 1Н), 1,17-1,12 (м, 2Н), 1,06-1,02 (м, 2Н); рассчитанная масса: 518,53; найденная масса: 519,3 [M+H]⁺ (ву: 0,8 мин).

Пример 290. N-(5-(6-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору трет-бутил (5-(3-(5-(циклопропансульфонамида)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) карбамата (0,2 г, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (1,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме, гасят бикарбонатом натрия и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 17,9%-ным выходом (0,30 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,04-8,03 (д, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,74-7,72 (д, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,45-7,38 (м, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 7,30-7,26 (т, 1Н), 2,76-2,72 (м, 1Н), 1,17-1,12 (м, 2Н), 1,06-1,02 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 518,54; найденная масса: 519,2 [M+H]⁺ (ву: 0,71 мин).

Пример 291. N-(5-(5-(2-Аминопиримидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из трет-бутила (5-(1-(5-(циклопропансульфонамида)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,32 ммоль) с применением методики из примера 290 с получением продукта с 9,0%-ным выходом (0,18 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 8,05-8,03 (с, 3Н), 7,88-7,86 (д, 1Н), 7,82-7,79 (м, 2Н), 7,62-7,60 (д, 2Н), 7,52-7,47 (м, 2Н), 7,39-7,38 (ц, 1Н), 7,31-7,29 (м, 2Н), 1,03-1,01 (д, 4Н), рассчитанная масса: 517,55; найденная масса: 518,1 [M+H]⁺ (ву: 0,41 мин).

Пример 292. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Раствор N-(2',4'-дифтор-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (0,15 г, 0,272 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазол (0,058 г, 0,326 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,011, 0,013 ммоль, 0,05 экв.) и водный карбонат натрия (0,072, 0,680 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 80%-ный этилацетат в гексане) с получением желаемого указанного в заголовке продукта с 4,2%-ным выходом (0,006 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,21 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,34-8,33 (с, 1H), 8,00-7,98 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 3,17-3,16 (д, 2H), 2,85-2,84 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,01-0,99 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 523,58; найденная масса: 523,7 [M+H]⁺ (ву: 1,50 мин).

Пример 293. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Раствор N-(2',4'-дифтор-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (0,15 г, 0,272 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 2-бром-5-фторпиридин (0,057 г, 0,326 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,011, 0,013 ммоль, 0,05 экв.) и водный карбонат натрия (0,072, 0,680 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 80%-ный этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 14,1%-ным выходом (0,02 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,23 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,68-8,67 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 7,86-7,743 (м, 3H), 7,61-7,60 (д, 2H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 2,89-2,86 (т, 1H), 1,03-1,02 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 520,53; найденная масса: 521,2 [M+H]⁺ (ву: 1, 64 мин).

Пример 294. N-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пирозол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

а) N-(3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид.

В дегазированный (N₂ барботированный) раствор N-(3-бром-5-нитрофенил)ацетамида (25 г, 96,89 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (29,5 г, 116,27 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (7,9 г, 9,68 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (28,5 г, 290,69 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревают при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 6 ч. Смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют над слоем целита. Растворитель отгоняют с получением продукта (24 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,44 (с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,18-8,15 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,30 (с, 9H).

б) N-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-5-нитрофенил)ацетамид.

Раствор N-(3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилацетамида (10 г, 32,67 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 2-хлор-3-фторпиридин (4,29 г, 32,67 ммоль), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (2,6 г, 3,26 ммоль) и водный карбонат натрия (10,39 г, 98,03 ммоль), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 3% метанол в хлороформе) с получением указанного в заголовке соединения с 70%-ным выходом (6,3 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,64 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,55 (ушир.с, 1H), 8,44 (ушир.с, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 2, 12 (с, 3H).

с) N-(3-Амино-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-5-нитрофенил)ацетамида (5 г, 18,18 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют Zn (11,8 г, 181,18 ммоль), затем медленно добавляют раствор NH₄Cl (9,7 г, 181,18 ммоль) в 20 мл воды. Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь фильтруют через целит, и слой промывают этилацетатом. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и дистиллируют с получением продукта с 90%-ным выходом (4,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 245; найденная масса: 246,1 [M+H]⁺ (ву: 0,21 мин).

д) N-(3-((4-Бром-2-нитрофенил)амино)-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (3,0 г, 13,63 ммоль), N-(3-амино-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)ацетамида (4,0 г, 16,36 ммоль) и фторида калия (0,95 г, 16,36 ммоль) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 50%-ным выходом (3,4 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,55 (ушир.с, 1H), 8,23 (ушир.с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 2,07 (с, 3H).

е) N-(3-((2-Амино-4-бромфенил)амино)-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 294d) (3,4 г, 7,64 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляют раствор хлорида аммония (4,08 г, 76,40 ммоль, 10 экв.) в воде (15 мл) и цинк (4,98 г, 76,40 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в при-

мере 1d). Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения с 75%-ным выходом (2,4 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 415,2; найденная масса: 417,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,35 мин).

f) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 294e) (2,4 г, 5,78 ммоль) и муравьиной кислоты (24 мл) нагревают при 90°C в течение 6 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения с 73%-ным выходом (1,8 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 425,2; найденная масса: 426,7 $[M+H]^+$ (ву: 1,38 мин).

g) 3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(3-фторпиридин-2-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 294f) (0,6 г, 1,41 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют раствор NaOH (0,56 г, 14,11 ммоль) в 5 мл воды, и смесь нагревают при 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют, и неочищенный остаток гасят водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 55%-ным выходом (0,3 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 382,0; найденная масса: 385,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,32 мин).

h) N-(3-(5-Бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)метансульфонамид.

К раствору соединения из примера 294g) (0,15 г, 0,39 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (0,093 г, 1,17 ммоль), затем хлорид метансульфоната (0,054 г, 0,47 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч, гасят водой и экстрагируют как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают 60-120 меш силикагелем, с получением продукта с 60%-ным выходом (120 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 460,1; найденная масса: 460,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,54 мин).

i) N-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

Раствор соединения из примера 294h) (0,12 г, 0,260 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)морфолин (0,096 г, 0,313 ммоль), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют водный карбонат натрия (0,083 г, 0,782 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,021 г, 0,026 ммоль), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 10%-ным выходом (15 мг). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,56 (д, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 4H), 7,80-7,72 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,52-7,50 (м, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,68-3,64 (м, 4H), 3,12 (с, 3H), 2,85 (м, 2H), 2,52 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 561,2; найденная масса: 561,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,10 мин).

Пример 295. N-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(3-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)циклопропансульфонамида (150 мг, 0,30 ммоль) с применением методики из примера 1i) с получением продукта с 15%-ным выходом (10 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,53 (д, 1H), 7,92 (д, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,63-7,55 (м, 4H), 7,41-7,28 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,85-2,80 (м, 1H), 1,31-1,17 (м, 2H), 1,03-1,01 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 488,5; найденная масса: 489,0 $[M+H]^+$ (ву: 0,59 мин).

Пример 296. N-(3-(3-Метоксипиридин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(3-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(3-метоксипиридин-2-ил)фенил)циклопропансульфонамида (200 мг, 0,40 ммоль) с применением методики из примера 1i) с получением указанного в заголовке соединения с 20%-ным выходом (20 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$): δ 10,3 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,32-8,31 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,92-7,89 (д, 2H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,54 (д, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 4,33 (д, 2H), 3,42-3,26 (м, 2H), 1,34-1,24 (т, 3H), 0,63-0,60 (т, 2H), 0,49-0,48 (т, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 500,5; найденная масса: 500,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,45 мин).

Пример 297. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

a) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

В дегазированный (N_2 барботированный) раствор соединения из примера 1h) (0,3 г, 0,68 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,26 г, 1,02 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 мг, 0,068 ммоль, 0,1 экв.) и ацетат калия (0,2 г, 2,04 ммоль, 3 экв.), и смесь нагревают при 80°C в герметично закрытой колбе в течение 3 ч. Смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют над слоем целита. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 70% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 60%-ным выходом (0,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 489,32; найденная масса: 490,5 $[M+H]^+$ (ву: 1,83 мин).

b) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-

ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 297а) (0,1 г, 0,204 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 4-бром-1-метилимидазол (49 мг, 0,306 ммоль, 1,5 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (16 мг, 0,0204 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (65 мг, 0,612 ммоль, 3,0 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 5%-ный метанол в хлороформе) с получением указанного в заголовке соединения с 11%-ным выходом (10 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,5 (с, 1H), 9,05-9,0 (ушир.с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87-7,76 (м, 5H), 7,56 (с, 1H), 7,48 (дт, 1H), 7,3-7,29 (дт, 1H), 3,9 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 443,45; найденная масса: 444,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,632 мин).

Пример 298. 1-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

а) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амин.

Соединение получают из соединения из примера 297 (0,4 г, 2,26 ммоль) с применением методики из примера 2а) с получением продукта с 27%-ным выходом (0,1 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 401,41; найденная масса: 402,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,198 мин).

б) 1-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 298а) (50 мг, 0,124 ммоль) в ДХМ добавляют фурфурилизотионнат (0,01 мл, 0,149 ммоль, 1,2 экв.), затем ДИПЭА (0,06 мл, 0,37 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивают в течение ночи, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 40%-ным выходом (20 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,16 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,27-8,22 (д, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,62 (с, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,31-7,26 (дт, 1H), 6,91-6,88 (т, 1H), 6,44-6,42 (м, 1H), 6,3-6,29 (м, 1H), 4,35-4,33 (д, 2H), 3,94 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 524,52; найденная масса: 525 $[M+H]^+$ (ву: 0,632 мин).

Пример 299. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 298а) с применением методик из примера 294b). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,4 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,71-7,69 (дд, 1H), 7,59-7,41 (м, 6H), 7,04-7,01 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,22-3,13 (кв, 2H), 1,29-1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,53; найденная масса: 494 $[M+H]^+$ (ву: 0,632 мин).

Пример 300. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200b) (0,5 г, 1,02 ммоль) с применением методик из примера 297 с получением указанного в заголовке соединения с 16%-ным выходом (15 мг). 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 9,01 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88-7,86 (д, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,65-7,56 (м, 4H), 7,51-7,5 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,28-3,22 (м, 2H), 1,38-1,35 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,53; найденная масса: 493,9 $[M+H]^+$ (ву: 1,232 мин).

Пример 301. N-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)метансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 294f) с применением методик из примера 294i). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,43 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 4,26-4,23 (т, 2H), 3,57-3,55 (т, 4H), 2,77-2,67 (т, 2H), 2,43 (м, 4H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 525,58; найденная масса: 526,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,11 мин).

Пример 302. N-(5-(5-(4-Ацетамидо-1H-пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 1h) (120 мг, 0,271 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид (50 мг, 0,407 ммоль, 1,5 экв.), оксид меди(I) (4,9 мг, 0,027 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (176 мг, 0,5429 ммоль, 2,0 экв.) и затем нагревают при 110°C в течение 48 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 12,8%-ным выходом (16 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,41 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,07 (т, 1H), 7,87-7,71 (м, 5H), 7,53 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 461,54; найденная масса: 462,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,7 мин).

Пример 303. Этил 2-(4-(3-(5-ацетамидо-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 131(c) с применением методик из примера 131d). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,71 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,48-7,42 (м,

1H), 7,29-7,24 (дт, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,25-4,19 (кв, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,27-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 517,49; найденная масса: 518,4 [M+H]⁺ (ву: 1,37 мин).

Пример 304. N-(4'-Фтор-5-(6-(тиазол-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(5-(6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (300 мг, 0,705 ммоль) в ТГФ (8 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют бромид тиазол-2-ил цинка(II) (485 мг, 2,11 ммоль, 3,0 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (57 мг, 0,070 ммоль, 0,1 экв.), водный карбонат натрия, и применяют методику из примера 1(d). Неочищенный остаток продукта очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения с 40%-ным выходом (120 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,85-7,73 (м, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,47; найденная масса: 430,00 [M+H]⁺ (ву: 1,33 мин).

Пример 305. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(тиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают с применением методики из примера 304, начиная с соединения из примера 208a), с получением продукта с 10,4%-ным выходом (12 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,83-7,75 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,28 (дт, 1H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 482,53; найденная масса: 483,2.

Пример 306. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(тиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200b) с применением методики из примера 304 с получением продукта с 9,6%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 3H), 7,58 (д, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 3,30 (кв, 2H), 1,26 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 496,55; найденная масса: 497,0 [M+H]⁺ (ву: 1,12 мин).

Пример 307. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 208a) с применением методики из примера 208b) и 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением продукта с 9%-ным выходом (18 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,28 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,30-7,29 (м, 1H), 4,60-4,40 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 1,44 (д, 6H); LC-MS (API): рассчитанная масса: 507,15; найденная масса: 508,0 [M+H]⁺ (ву: 1,00 мин).

Пример 308. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200b) с применением методики из примера 200c). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (кв, 1H), 7,65 (кв, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,28 (кв, 2H), 1,46 (д, 6H), 1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 521,17; найденная масса: 522,1 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 309. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Раствор N-(5-(6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамида (0,2 г, 0,405 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,191 г, 0,810 ммоль, 2,0 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Добавляют Pd(dppf)Cl₂ (0,032 г, 0,040 ммоль, 0,1 экв.) и водный карбонат натрия (0,17 г, 1,012 ммоль, 2,5 экв.), и применяют методику из примера 1d). Неочищенный остаток продукта очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 80%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 52,1%-ным выходом (0,11 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,44-8,42 (дд, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H); 3,28-3,26 (м, 2H), 3,17-3,16 (д, 1H), 1,48-1,46 (д, 6H), 1,28-1,25 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 522,57 найденная масса: 523,0 [M+H]⁺ (ву: 1,52 мин).

Пример 310. N-(5-(5-(6-Аминопиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 208a) с применением методик из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,17 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H), 7,62 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 491,12; найденная масса: 492,2 [M+H]⁺ (ву: 0,28 мин).

Пример 311. N-(5-(5-(6-Аминопиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200b) с применением методик из примера 246. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,43 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,38-8,36 (м, 2Н), 8,12 (с, 1Н), 7,80-7,42 (м, 3Н), 7,72-7,66 (м, 2Н), 7,58-7,57 (м, 2Н), 7,49-7,42 (м, 2Н), 7,31-7,27 (м, 1Н), 7,06-7,02 (м, 1Н), 3,29 (квartet, 2Н), 1,26 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 505,14; найденная масса: 506,3 [M+H]⁺ (ву: 0,37 мин).

Пример 312. 1-(5-Ацетамидо-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

а) 1-(5-Амино-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

К раствору N-(5-(5-циано-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (0,5 г, 1,28 ммоль, 1 экв.) в этаноле (10 мл) добавляют 20%-ный водный раствор гидроксида калия (0,721 г, 12,88 ммоль, 10 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке продукта с 71%-ным выходом (0,32 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 364,11; найденная масса: 365,1 [M+H]⁺ (ву: 0,59 мин).

б) 1-(5-Ацетамидо-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Уксусный ангидрид (0,1 мл, 1 объем) добавляют по каплям при 0°C к соединению из примера 312a) (0,1 г). Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и затем гасят добавлением измельченного льда. Выпавший осадок фильтруют и промывают холодной водой с получением беловатого твердого вещества. Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта с 28,8%-ным выходом (32 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,48 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,99-7,97 (д, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,80-7,76 (м, 2Н), 7,57 (с, 1Н), 7,49 (т, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 7,31-7,29 (т, 1Н), 2,18 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 406,12; найденная масса: 407,2 [M+H]⁺ (ву: 0,47 мин).

Пример 313. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-((4-Циано-2-нитрофенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор N-(5-аминобифенил-3-ил)ацетамида (1,5 г, 5,72 ммоль), 4-фтор-3-нитробензонитрила (0,95 г, 5,72 ммоль, 1,0 экв.) и фторида калия (0,33 г, 5,72 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (15 мл) нагревают при 130°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения с 43%-ным выходом (1 г).

б) N-(5-((2-Амино-4-цианофенил)амино)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 313a) (1,0 г, 2,45 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют раствор хлорида аммония (0,52 г, 9,8 ммоль, 4 экв.) в воде (5 мл) и цинк (0,64 г, 9,8 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при 45°C в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения с 86%-ным выходом (0,8 г).

с) N-(5-(5-Циано-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 313b) (0,8 г, 2,11 ммоль) и муравьиной кислоты (10 мл) нагревают при 100°C в течение 4 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный остаток растворяют в этилацетате. Слой этилацетата промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка с 97%-ным выходом (0,8 г).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(N-гидроксикарбамимидоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 313с) (0,1 г, 0,25 ммоль) в этаноле добавляют гидрохлорид гидроксиланамина (20 мг, 0,28 ммоль, 1,1 экв.) и Et₃N (0,1 мл, 0,75 ммоль, 3 экв.), и смесь нагревают при 80°C в течение 3 ч. Летучие вещества отгоняют, и полученное неочищенное твердое вещество несколько раз промывают диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения с 100%-ным выходом (0,11 г).

е) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 313d) (0,1 г, 0,237 ммоль) в ТФК (1 мл) добавляют триметилортоацетат (5 мл), и смесь нагревают при 100°C в течение 4 ч. Летучие вещества отгоняют, и полученный неочищенный продукт экстрагируют этилацетатом и водой и сушат над сульфатом натрия, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта с 6,6%-ным выходом (6,6 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 445,14; найденная масса: 446,1 [M+H]⁺ (ву: 1,15 мин).

Пример 314. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132a) (60 мг, 0,149 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,179 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 21,9%-ным выходом (18 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 556,25; найденная масса: 557,2 [M+H]⁺ (ву: 0,67 мин).

Пример 315. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',3'-дигидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из N-(5-(6-бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамида (300 мг, 0,540 ммоль) с применением методики из примера 1i) с получением продукта с 11,6%-ным выходом (35 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,40 (ушир.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,740 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,794-7,713 (м, 2H), 7,48 (т, 1H), 7,31 (т, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,19-3,12 (м, 8H), 2,71 (кв, 2H), 1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 558,6; найденная масса: 557,0 [M-H]⁻ (ву: 0,21 мин).

Пример 316. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132a) (75 мг, 0,186 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (44,2 мг, 0,279 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 34,6%-ным выходом (35 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,42-8,31 (д, 3H), 8,05 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,17-3,11 (м, 4H), 2,80 (с, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,50 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 542,58; найденная масса: 543,1 [M+H]⁺ (ву: 0,252 мин).

Пример 317. 1-Циклопентил-3-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)мочевина.

К раствору соединения из примера 132a) (65 мг, 0,1616 ммоль) в ДХМ добавляют диизопропиламин (89 мг, 0,485 ммоль, 3 экв.) и циклопентилизоцианат (19,7 мг, 0,1778 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 12%-ным выходом (10 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,92 (с, 1H), 8,71 (т, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (т, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 4H), 1,43-1,37 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 513,54; найденная масса: 514,5 [M+H]⁺ (ву: 1,56 мин).

Пример 318. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(2-(2',4'-дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

Соединение получают из соединения из примера 132a) (120 мг, 0,298 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (145 мг, 0,597 ммоль, 2 экв.) с получением продукта с 10,6%-ным выходом (20 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 628; найденная масса: 629,1 [M+H]⁺ (ву: 1,056 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 318a) (12 мг, 0,0191 ммоль) в ДХМ добавляют ТФК (1 мл), и смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением продукта с 98%-ным выходом (10 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,70 (д, 2H), 8,41-8,07 (д, 1H), 8,35 (т, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94-7,93 (д, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,21 (с, 4H), 2,92 (с, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 528,22; найденная масса: 529,2 [M+H]⁺ (ву: 0,182 мин).

Пример 319. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 132a) (75 мг, 0,1865 ммоль) с применением методики из примера 225 и 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 15%-ным выходом (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,97 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31 (т, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,24-2,01 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 527,22; найденная масса: 528,0 [M+H]⁺ (ву: 0,20 мин).

Пример 320. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',3'-дигидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 132a) (100 мг, 0,249 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(4-этилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (85 мг, 0,498 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 38%-ным выходом (40 мг).

Пример 321. N-(5-(5-(4-Этилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору соединения N-(5-(5-бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (110 мг, 0,198 ммоль) в ДМСО добавляют карбонат калия (54 мг, 0,391 ммоль, 2,0 экв.). Смесь дегазируют барботированием N₂ в течение 10 мин, затем добавляют 1-этилпиперазин (68 мг, 0,595 ммоль, 3,0 экв.) и Li-пролин (4,5 мг) и CuI (3 мг). Затем пробурируют герметично

закрывают, и смесь выдерживают при 95°C в течение 24 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 18%-ным выходом (20 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,60 (ушир.с, 2H), 7,50 (ушир.с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 3,60 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 4H), 3,02 (кв, 2H), 2,90 (т, 1H), 1,30 (т, 3H), 1,04 (кв, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 537,62; найденная масса: 538,1 [M+H]⁺.

Пример 322. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',3'-дигидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают, как в примере 321, с применением (S)-пирролидин-3-ола с получением чистого продукта с 12%-ным выходом (12 мг). ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,52 (с, 1H), 7,77 (кв, 1H), 7,56 (д, 3H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,52 (кв, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,14 (д, 1H), 2,87 (кв, 1H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,03 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,1; найденная масса: 510 [M-H]⁻ (ву: 0,42 мин).

Пример 323. N-(5-(5-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 200(b) с применением методик из примера 1i). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (с, 1H), 3,09 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,58 (д, 1H), 7,51 (дд, 2H), 7,15-7,10 (м, 2H), 4,75-4,72 (м, 1H), 3,24 (квартет, 2H), 2,23-2,19 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,77-1,73 (м, 2H), 1,36 (т, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 547,19; найденная масса: 548,1 [M+H]⁺ (ву: 1,66 мин).

Пример 324. N-(5-(6-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

а) N-(5-(6-Бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору 5-(6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-амин (133 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (52 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид этансульфонила (76 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки, с выходом 76,68% (125 мг); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,01; найденная масса: 493,0 [M+H]⁺ (ву: 1,72 мин).

б) N-(5-(6-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 324а) (125 мг, 0,25 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (136 мг, 0,50 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 21,73%-ным выходом (30 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,76-8,75 (д, 1H), 8,45-8,42 (т, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,94 (т, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,28 (т, 1H), 4,74-4,70 (т, 1H), 3,31-3,26 (кв, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 2H), 1,28-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 548,18; найденная масса: 549,1 [M+H]⁺ (ву: 1,70 мин).

Пример 325. 2-(4-(1-(5-Амино-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

К раствору N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (0,12 г, 0,125 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют (1 мл) ацетилхлорида при 0°C. Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 28%-ным выходом (0,026 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,53 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97-7,95 (д, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,59-7,56 (дд, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,82 (д, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,19-4,16 (т, 2H), 3,81-3,78 (т, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 431,44; найденная масса: 432,2 [M+H]⁺ (ву: 0,4 мин).

Пример 326. N-(5-(5-(1H-Пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 1h) с применением методик из примера 1i). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,13 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,74-7,73 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,5-7,42 (м, 1H), 7,3-7,26 (дт, 1H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 429,42; найденная масса: 429,8 [M+H]⁺ (ву: 0,6 мин).

Пример 327. N-(5-(5-(1H-Пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 1h) с применением методик из примера 1i).

Пример 328. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетамид.

а) N-(5-(5-(6-(Бензилокси)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) (2 г, 4,5 ммоль) с применением методик из примера 200с) и 2-(бензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидропиридина (1,68 г, 5,4 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 50%-ным выходом (1,2 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 548,2; найденная масса: 549,4 $[M+H]^+$ (ву: 0,302 мин).

б) 5-(5-(6-(Бензилокси)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин.

Соединение получают из соединения из примера 328a) (1,1 г, 2,00 ммоль) с применением методики из примера 2a) с получением продукта с 50%-ным выходом (0,7 г).

с) N-(5-(5-(6-(Бензилокси)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил) ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 328b) (100 мг, 0,1984 ммоль) с применением методики из примера 225 с получением продукта с 65%-ным выходом (80 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 613; найденная масса: 614 $[M+H]^+$ (ву: 1,681 мин).

д) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 328с) (60 мг, 0,0975 ммоль) в ТФК нагревают при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением продукта с 50%-ным выходом (30 мг). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,94 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04-7,94 (м, 3H), 7,81-7,75 (м, 4H), 7,63 (д, 2H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,28 (т, 1H), 6,46 (д, 1H), 5,24 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 523,16; найденная масса: 524,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,343 мин).

Пример 329. 1-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

а) 1-(5-(5-(6-(Бензилокси)пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору 5-(5-(6-(бензилокси)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (75 мг, 0,148 ммоль) в ДХМ добавляют фурфурилизоцианат (19 мг, 0,163 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают в течение ночи, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который перекристаллизовывают в простом эфире с получением указанного в заголовке соединения с 86%-ным выходом (80 мг).

б) 1-(2',4'-Дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 329a) (80 мг) в ТГФ (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляют 10%-ный палладий на угле (10 мг), затем 20%-ный гидроксид палладия (10 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке с силикагелем (60-120) с применением 6% MeOH в хлороформе в качестве элюента с получением продукта с 58%-ным выходом (40 мг).

Пример 330. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

К раствору N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид (0,15 г, 0,252 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют ацетилхлорид (1 мл) при 0°C, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта (0,063 г). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,64 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00-7,97 (д, 2H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,59-7,60 (д, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,29-7,25 (т, 1H), 4,97-4,95 (т, 1H), 4,18-4,15 (м, 2H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,14 (с, 3H); рассчитанная масса: 509,1; найденная масса: 510,3 $[M+H]^+$ (ву: 1,18 мин).

Пример 331. N-(2',6'-Дифтор-5-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) трет-Бутил 4-(4-(3-(5-ацетамидо-2',6'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 209с) с применением методик из примера 209d).

б) N-(2',6'-Дифтор-5-(6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 331a) (180 мг, 0,293 ммоль) в ТФК перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 13%-ным выходом (20 мг). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,41 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,77-8,76 (д, 1H), 8,7-8,5 (ушир, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,31-7,27 (т, 2H), 4,58-4,44 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 4H), 2,32-2,16 (м, 4H), 2,11 (с, 3H); рассчитанная масса: 513,54; найденная масса: 514,3 $[M+H]^+$ (ву: 1,32 мин).

Пример 332. 1-(5-Ацетамидо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая

кислота.

а) Метил 4-((5-ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-3-нитробензоат.

Раствор N-(5-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетида (1,0 г, 3,813 ммоль), метил 4-фтор-3-нитробензоата (0,835 г, 4,194 ммоль, 1,1 экв.) и фторида калия (0,265 г, 4,457 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ нагревают при 130°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 40%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 48,78%-ным выходом (0,82 г).

б) Метил 1-(5-ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат.

Соединение получают из соединения из примера 332а) с применением методик из примера 1g) и 1h) с получением продукта с 91,3%-ным выходом (0,58 г). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,21 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,86-7,83 (д, 2Н), 7,79-7,75 (м, 2Н), 7,53 (с, 2Н), 7,26-7,25 (м, 1Н), 2,10 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 421,4; найденная масса: 422 [M+H]⁺ (ву: 1,52 мин).

с) 1-(5-Ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота.

К раствору соединения из примера 332б) (0,1 г, 0,24 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл), метанолу (6 мл) и воде (4 мл) добавляют LiOH (0,049 г, 1,18 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 26%-ным выходом (0,025 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,92 (с, 1Н), 10,38 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,98-7,96 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,78-7,73 (м, 2Н), 7,52-7,41 (м, 2Н), 7,28-7,24 (т, 1Н), 2,11 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 407,11; найденная масса: 408,4 [M+H]⁺ (ву: 1,01 мин).

Пример 333. N-(5-(5-(4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-фтор[1,1'-бифенил]-3-ил) ацетамид.

К раствору соединения из примера 70 (4 г, 9,73 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) по каплям добавляют бром (1,53 г, 9,73 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, добавляют холодную воду, и полученное твердое вещество фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения с 63,15%-ным выходом (3 г). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1Н), 8,88 (с, 2Н), 8,24 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,92-7,85 (м, 3Н), 7,85-7,78 (м, 3Н), 7,66 (с, 1Н), 7,4-7,3 (м, 2Н), 2,13 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 490,33; найденная масса: 491,7 [M+H]⁺ (ву: 1,66 мин).

Пример 334. N-(5-(6-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

а) N-(5-(6-Бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

К раствору 5-(6-бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амина (133 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (52 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид метансульфонила (76 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход 75,0% (120 мг). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,44 (с, 2Н), 3,16 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,2 [M+H]⁺ (ву: 1,59 мин).

б) N-(5-(6-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 334а) (0,120 г, 0,25 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,253 г, 0,50 ммоль, 2,0 экв.) с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 19%-ным выходом (0,026 г). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,75 (д, 1Н), 8,44-8,41 (д, 2Н), 8,05 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,74-7,72 (м, 1Н), 7,46-7,41 (м, 2Н), 7,28 (т, 1Н), 4,74-4,70 (т, 1Н), 3,17 (с, 3Н), 2,14-2,09 (м, 2Н), 2,00-1,95 (м, 2Н), 1,84-1,80 (м, 2Н), 1,68-1,65 (м, 2Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 534,16; найденная масса: 535,1 [M+H]⁺ (ву: 1,70 мин).

Пример 335. N-(5-(6-(1-Циклопентил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают с применением методик из примера 334, начиная с 5-(6-бром-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2', 4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амина (133 мг, 0,33 ммоль), и с применением хлорида циклопропансульфонила (20 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.) и 1-циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,115 г, 0,43 ммоль, 2,0 экв.) с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 27,86%-ным выходом (34 мг). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,26 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,76-8,75 (д, 1Н), 8,45-8,42 (т, 2Н), 8,06 (с, 1Н), 8,00-7,99 (д, 1Н), 7,78-7,70 (м, 2Н), 7,49-7,43 (м, 2Н), 7,31-7,26 (т, 1Н), 4,74-4,70 (т, 1Н), 2,84 (м, 1Н), 2,14-2,08 (м, 2Н), 2,00-1,96 (м, 2Н), 1,84-1,81 (м, 2Н), 1,69-1,65 (м, 2Н), 1,09-1,02 (м, 4Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 560,18; найденная масса: 561,2 [M+H]⁺ (ву: 1,70 мин).

Пример 336. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиацетамид.

Указанное в заголовке соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методик из примера 205. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,28 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,23 (д, 2Н), 8,03-7,98 (м, 3Н), 7,80-7,67 (м, 3Н), 7,60 (с, 1Н), 7,47 (т, 1Н), 7,29 (т, 1Н), 4,09 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 3,42 (с, 2Н); LC-MS (API): рассчитанная масса: 473,17; найденная масса: 474,1 [M+H]⁺ (ву: 0, 90 мин).

Пример 337. N-(5-(5-(1Н-Пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

а) N-(2',4'-Дифтор-5-((2-нитро-4-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 168(б) (0,8 г, 1,66 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют гидразин (7 мл) и перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь очищают хроматографией на силикагеле с применением 1% MeOH в хлороформе в качестве элюента с получением продукта с 62%-ным выходом (0,46 г).

б) N-(5-(2-Амино-4-(1Н-пиразол-3-ил)фенил)амино)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 337а) (0,46 г, 1,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метаноле (3 мл) добавляют 10% палладий на угле. Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 4 ч. Смесь фильтруют через слой целита и концентрируют с получением продукта с 66%-ным выходом (0,28 г).

в) N-(5-(5-(1Н-Пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Смесь соединения из примера 337б) (0,3 г, 0,69 ммоль) и муравьиной кислоты (3 мл) нагревают при 80°C в течение 2 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, и неочищенный продукт экстрагируют ДХМ. Растворитель отгоняют с получением продукта с 95%-ным выходом (0,3 г).

г) 5-(5-(1Н-Пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин.

Раствор соединения из примера 337в) (0,26 г, 0,465 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляют 1:1 раствор HCl и нагревают при 80°C в течение 1 ч. Смесь подщелачивают насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ (2×15 мл). Слой ДХМ концентрируют с получением продукта с 80%-ным выходом (0,28 г).

е) N-(5-(5-(1Н-Пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

К раствору соединения из примера 337д) (100 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин 0,2 мл, затем хлорид этансульфоната (33 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч, гасят водой и экстрагируют ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой концентрируют, и неочищенный остаток перемешивают с 10%-ным раствором NaOH (3 мл) в течение 1 ч и промывают водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Водный слой экстрагируют ДХМ (2×10 мл). Растворитель дистиллируют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13-12,5 (ушир.с, 1Н), 10,4-10,2 (ушир.с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,87-7,86 (м, 1Н), 7,79-7,71 (м, 3Н), 7,56 (м, 2), 7,42-7,42 (м, 2Н), 7,3-7,25 (дт, 1Н), 6,81 (д, 1Н), 3,35-3,25 (кв, 2Н), 1,27-1,24 (т, 3Н); LC-MS (API): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,3 [M+H]⁺ (ву: 1,32 мин).

Пример 338. N-(5-(5-(1Н-Пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 208а) с применением методик из примера 208б). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (с, 1Н), 8,2 (с, 1Н), 7,87-7,85 (м, 1Н), 7,76-7,72 (м, 3Н), 7,51-7,49 (м, 2Н), 7,44-7,4 (м, 2Н), 7,3-7,22 (дт, 1Н), 6,81-6,8 (д, 1Н), 3,11 (с, 3Н); LC-MS (API): рассчитанная масса: 465,48; найденная масса: 466,32 [M+H]⁺ (ву: 1,4 мин).

Пример 339. N-(5-(6-(6-Аминопиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 334а) с применением методик из примера 246. ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,73 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,17 (д, 2Н), 7,79-7,71 (м, 3Н), 7,59-7,57 (м, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,08-7,03 (м, 2Н), 6,65-6,62 (м, 1Н), 3,04 (с, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,12; найденная масса: 493,0 [M+H]⁺ (ву: 0,20 мин).

Пример 340. N-(2',5'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из 2',5'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-амина (70 мг, 0,175 ммоль) с применением методики из примера 2б) и хлорида этансульфоната (26 мг, 0,21 ммоль, 1,2 экв.) с получением чистого продукта с 16,2%-ным выходом (14 мг). ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,35 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 7,65-7,60 (м, 4Н), 7,51 (с, 2Н), 7,49-7,39 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,30 (кв, 2Н), 1,26 (т, 3Н); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 493,53; найденная масса: 494,2 [M+H]⁺ (ву: 0,133 мин).

Пример 341. N-(5-(6-(2-Аминопиридин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

К раствору трет-бутил (5-(3-(2',4'-дифтор-5-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК

(1,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме, гасят бикарбонатом натрия и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 16,9%-ным выходом (0,28 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,17 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,50; найденная масса: 493,1 [M+H]⁺ (ву: 0,39 мин).

Пример 342. N-(5-(5-(1H-Пиразол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(пирролидин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 29a) (75 мг, 0,193 ммоль) с применением методики из примера 225 и 2-(пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (37,3 мг, 0,289 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 31,18%-ным выходом (30 мг). ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD): δ 8,62 (с, 1H), 8,29-8,28 (д, 1H), 8,17-8,16 (т, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,85-7,83 (дд, 3H), 7,77-7,76 (д, 1H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 6,58-6,57 (т, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,02 (т, 4H), 2,00-1,94 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 498,53, найденная масса: 499,6 [M+H]⁺ (ву: 0,6 мин).

Пример 343. N-(5-(5-(2-Аминопиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из 5-(1-(5-амино-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,121 ммоль) с применением методики из примера 2b) и хлорида метансульфонила (27,7 мг, 0,242 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 37,2%-ным выходом (22 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04-8,20 (д, 3H), 7,89-7,87 (д, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47-7,44 (д, 2H), 7,39-7,38 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 3,19 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 491,51 найденная масса: 492,2 [M+H]⁺ (ву: 0,24 мин).

Пример 344. N-(5-(5-(4-Амино-3-фторфенил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,81-7,71 (м, 3H), 7,59 (д, 1H), 7,51-7,40 (м, 3H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 1H), 5,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 472,15; найденная масса: 473,5 [M+H]⁺ (ву: 1,47 мин).

Пример 345. N-(5-(5-(2-Аминопиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают, как в примере 343, с применением хлорида этансульфонила (46,8 мг, 0,363 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 36,1%-ным выходом (33 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04-7,99 (т, 3H), 7,88-7,86 (д, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,59-7,58 (д, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,39-7,31 (д, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 3,32-3,27 (кв, 2H), 1,28-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 505,54; найденная масса: 506,3 [M+H]⁺ (ву: 0,2 мин).

Пример 346. N-(5-(6-(2-Аминопиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из трет-бутил (5-(3-(5-(этилсульфонамидо)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,33 ммоль), затем применяют методику из примера 290 с получением продукта с 17,9%-ным выходом (0,30 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,44-7,32 (м, 4H), 7,21 (м, 2H), 3,25-3,23 (кв, 2H), 1,2(5-1,23 (т, 3H); рассчитанная масса: 506,53; найденная масса: 507,3 [M+H]⁺ (ву: 0,2 мин).

Пример 347. N-(5-(6-(6-Аминопиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают, как в примере 340, начиная с N-(5-(6-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамида. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,73 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,79-7,71 (м, 3H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,65-6,62 (м, 1H), 3,04 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 492,12; найденная масса: 493,0 [M+H]⁺ (ву: 0,20 мин).

Пример 348. 1-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)мочевина.

К раствору соединения из примера 132a) (60 мг, 0,149 ммоль) в ДХМ добавляют ДИПЭА (0,1 мл, 0,149 ммоль, 3 экв.), затем 2-(изоцианатометил)фуран (22 мг, 0,179 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 44,87%-ным выходом (35 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,02 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 3,30 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,43 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 6,73 (т, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,3 (д, 2H), 4,3 (д, 2H), 3,90 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 525,17; найденная масса: 526,3 [M+H]⁺ (ву: 1,49 мин).

Пример 349. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 203а) с применением методик из примера 203б). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,62 (с, 2H), 7,52-7,44 (м, 2H), 1,0 (с, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 505,14; найденная масса: 506,0 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

Пример 350. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(пиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 203а) с применением методик из примера 203б). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,62-8,59 (м, 3H), 8,18 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 4H), 7,67-7,56 (м, 4H), 7,15-7,1 (м, 2H), 2,7 (м, 1H), 1,2-1,1 (м, 4H); LC-MS (API): рассчитанная масса: 502,54; найденная масса: 503,2 [M+H]⁺ (ву: 1,15 мин).

Пример 351. 1-(5-(Циклопропансульфонамидо)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 312а) (100 мг, 0,27 ммоль) с применением методики из примера 2b) и хлорида циклопропансульфонила (42 мг, 0,30 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 27,34%-ным выходом (35 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,35 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 3,08 (с, 1H), 7,96-7,94 (д, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,60-7,58 (д, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 2,89-2,86 (т, 1H), 1,02-1,01 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 468,11; найденная масса: 469,1 [M+H]⁺ (ву: 1,23 мин).

Пример 352. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (0,15 г, 0,242 ммоль) с применением методики из примера 330 с получением продукта с 78%-ным выходом (0,063 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00-7,97 (д, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,76-7,62 (д, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,47 (с, 3H), 7,27 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 1,01 (м, 5H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 535,57; найденная масса: 536,4 [M+H]⁺ (ву: 1,0 мин).

Пример 353. Диамид N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 210а) с применением методик из примера 210б). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,4 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,55-7,46 (м, 4H), 7,06-7,03 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,77 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 508,54; найденная масса: 509,0 [M+H]⁺ (ву: 0,96 мин).

Пример 354. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 131с) с применением методик из примера 131d). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,0 (ушир, 1H), 10,2 (ушир, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,87-7,71 (м, 4H), 7,56 (м, 2H), 7,48-7,42 (с, 1H), 7,3-7,25 (дт, 1H), 6,81 (д, 1H), 3,35-3,25 (кв, 2H), 1,27-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,2 [M+H]⁺ (ву: 1,42 мин).

Пример 355. Диамид N-(2'-фтор-4'-метокси-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N,N-диметилсерной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 191с) с применением методик из примера 210а) и б). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,42 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,6 (т, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,04-7,00 (дд, 1H), 6,97-6,94 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,8 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 520,58; найденная масса: 521 [M+H]⁺ (ву: 1,38 мин).

Пример 356. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 334а) (0,2 г, 0,417 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,196 г, 0,834 ммоль, 2,0 экв.) с получением продукта с 45%-ным выходом (0,095 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,766-8,762 (д, 1H), 8,44-8,42 (дд, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,942-7,93 (с, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,18 (с, 1H), 1,48-1,47 (д, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 508,54; найденная масса: 509,1 [M+H]⁺ (ву: 1,55 мин).

Пример 357. N-(5-(5-(4-Аминофенил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методик из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 3H), 7,65-7,63 (м, 4H), 7,52 (с, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 2,1 (с, 3H); рассчитанная масса: 454,16; найденная масса: 454,8 [M+H]⁺ (ву: 0,58 мин).

Пример 358. N-(5-(6-(4-Амино-3-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-

бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 131с) с применением методик из примера 246. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,55-7,25 (м, 4H), 6,85 (м, 1H), 5,35 (ушир.с, 2H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 473,15; найденная масса: 474,4 [M+H]⁺ (ву: 1,51 мин).

Пример 359. Диамид 1-циклопропил-3-(2',4'-дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)серной кислоты.

а) Диамид 1-(5-(5-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-циклопропилсерной кислоты.

К раствору 5-(5-(6-(бензилокси)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-амин (120 мг, 0,2380 ммоль) в пиридине добавляют N-циклопропил-2-оксооксазолидин-3-сульфонамид (78 мг, 0,380 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч, гасят водой и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают 1н. HCl и 1н. NaOH, водой, насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 10%-ным выходом (15 мг).

б) Диамид 1-циклопропил-3-(2',4'-дифтор-5-(5-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)серной кислоты.

Раствор соединения из примера 359а) (14 мг, 0,0224 ммоль) в ТФК (1 мл) нагревают при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением продукта с 83%-ным выходом (10 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 11,8 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,46-7,38 (м, 3H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,44 (д, 1H), 2,31 (м, 1H), 0,56-0,53 (м, 2H), 0,45-0,42 (м, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 533,13; найденная масса: 534,1 [M+H]⁺ (ву: 1,195 мин).

Пример 360. Диамид 1-циклопропил-3-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)серной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 2а) (50 мг, 0,1246 ммоль) с применением методики из примера 359а) с получением продукта с 9,3%-ным выходом (6 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,06 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,69-7,49 (м, 4H), 7,18-7,11 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 0,66-0,53 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 520,0; найденная масса: 521,2 [M+H]⁺ (ву: 0,94 мин).

Пример 361. N-(2',4'-Дифтор-5-(6-(3-фторпиридин-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из указанного в заголовке соединения из примера 131с) с применением методики из примера 131d). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,41 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,57 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,47-7,42 (т, 1H), 7,29-7,25 (т, 1H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 459,13; найденная масса: 460,1 [M+H]⁺ (ву: 1,50 мин).

Пример 362. N-(5-(5-(3-Амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Раствор N-(2',4'-дифтор-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид (100 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ/EtOH/воде (5:5:2) дегазируют барботированием N₂ в течение 5 мин. Добавляют 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амин (35 мг, 0,19 ммоль, 1,1 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Последовательно добавляют бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (5 мг, 0,009 ммоль, 0,05 экв.) и карбонат цезия (170 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 27%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО): δ 10,3 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,77-7,07 (м, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,53-7,47 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,91 (м, 1H), 1,5-1,49 (д, 2H), 1,30-1,26 (т, 2H), 1,03-1,01 (т, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 520,5; найденная масса: 521,0 [M+H]⁺ (ву: 0,676 мин).

Пример 363. N-(5-(5-(3-Амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 200b) с применением методики из примера 200с) с получением указанного в заголовке соединения 12%-ным выходом (8 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,89 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,65-7,54 (м, 4H), 7,51 (д, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,31-3,24 (кв, 2H), 1,39-1,34 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 508,54; найденная масса: 509,0 [M+H]⁺ (ву: 0,85 мин).

Пример 364. (Z)-N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(гидроксиимино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

К раствору N-(5-(5-ацетил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (110 мг, 0,235 ммоль) в этаноле добавляют гидрохлорид гидроксиламина (24,7 мг,

0,353 ммоль), и смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме и промывают простым эфиром с получением продукта с 49%-ным выходом (55 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,00 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82-7,70 (м, 3H), 7,60-7,58 (д, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,01-1,00 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 482,5; найденная масса: 483,1 [M+H]⁺ (ву: 1,475 мин).

Пример 365. 2-(5-(1-(5-Ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид.

а) Этил 2-(5-(1-(5-ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат.

Смесь N-(5-(5-этинил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифторбифенил-3-ил)ацетида (258 мг, 0,6 ммоль), этил-2-азидоацетата (180 мг, 0,8 ммоль, 1,3 экв.), аскорбата натрия (125 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (80 мг, 0,32 ммоль, 0,5 экв.) в трет-бутаноле и воде (1:1, 3 мл) перемешивают в течение 12 ч при КТ. Смесь гасят водой, и выпавший осадок фильтруют и сушат с получением продукта с 75%-ным выходом (250 мг).

б) 2-(5-(1-(5-Ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота.

К раствору соединения из примера 365а) (250 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ/метаноле/воде (1:1:0,5, 5 мл) добавляют LiOH · H₂O (40 мг, 0,968 ммоль, 2 экв.), и смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч. Смесь концентрируют, и полученный неочищенный продукт экстрагируют этилацетатом и водой и сушат над сульфатом натрия с получением продукта с 42%-ным выходом (100 мг).

с) 2-(5-(1-(5-Ацетидамо-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-ил).

К раствору соединения из примера 365б) (100 мг, 0,2 ммоль) в ДМФ добавляют HOBt (30 мг, 0,224 ммоль, 1,1 экв.), затем EDC (40 мг, 0,224 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч, затем добавляют 25%-ный раствор аммиака к предварительно охлажденной реакционной смеси и перемешивают в течение 4 ч. Смесь затем гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ТСХ с получением продукта с 5%-ным выходом (5 мг).

Пример 366. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) (50 мг, 0,125 ммоль) в ТГФ с применением методики из примера 2б) и хлорида 2-хлорэтансульфонила (30 мг, 0,187 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 29%-ным выходом (18 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,1 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,14-7,12 (м, 2H), 6,80-6,78 (м, 1H), 6,31-6,27 (д, 1H), 6,09-6,06 (д, 1H), 3,95 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 491,5; найденная масса: 492,1 [M+H]⁺ (ву: 1,413 мин).

Пример 367. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид.

а) 2-(Бензилокси)-N-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) (100 мг, 0,249 ммоль) в ТГФ с применением методики из примера 2б) и хлорида 2-(бензилокси)этансульфонила (87 мг, 0,374 ммоль, 1,5 экв.) с получением продукта с 69%-ным выходом (100 мг). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,1 [M+H]⁺ (ву: 0,632 мин).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиэтансульфонамид.

К раствору соединения из примера 367а) (100 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляют 10% Pd/C (10 мг, 0,1 экв.) и гидроксид палладия на угле (10 мг, 0,1 экв.). Сосуд с реакционной смесью продувают N₂ в течение 5 мин. Смесь затем гидрируют с применением H₂ в течение 12 ч. Смесь фильтруют через слой целита, и фильтрат концентрируют с получением соединения с 13%-ным выходом (11 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,00-7,97 (д, 2H), 7,76-7,58 (м, 5H), 7,48 (с, 2H), 7,29 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (т, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 509,53; найденная масса: 510,1 [M+H]⁺ (ву: 0,853 мин).

Пример 368. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методик из примера 240. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,14-7,1 (м, 2H), 3,94 (с, 1H), 2,89 (т, 4H), 2,7 (м, 1H), 2,04-1,84 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,2 [M+H]⁺ (ву: 1, 0 мин).

Пример 369. N-(5-(5-(4,5-Дигидрооксазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

а) N-(5-((4-(4,5-Дигидрооксазол-2-ил)-2-нитрофенил)амино)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 22а) (0,25 г, 0,608 ммоль) в трет-бутаноле добавляют 2-аминоэтанол (0,05 мл, 0,912 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивают при КТ в течение 30 мин. Добавляют йод (0,25 г, 1,32 ммоль, 3 экв.) и K_2CO_3 (0,25 г, 1,82 ммоль, 3 экв.), и смесь перемешивают при 75°C в течение 24 ч. Смесь гасят раствором тиоцианата натрия и экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают комбинированной флэш-хроматографией (5%-ный метанол в хлороформе) с получением продукта с 60%-ным выходом (0,15 г).

б) N-(5-((2-Амино-4-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)фенил)амино)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 369а) (150 м.г, 0,33 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют раствор хлорида аммония (70 мг, 1,32 ммоль, 4 экв.) в воде (1 мл) и цинк (86 мг, 1,32 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением продукта с 78%-ным выходом (0,11 г).

с) N-(5-(5-(4,5-Дигидрооксазол-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 369б) с применением методики из примера 22d) с получением продукта с 78%-ным выходом (0,11 г). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,5 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,7 (д, 1H), 8,13 (т, 1H), 8,10-8,05 (м, 3H), 7,85-7,72 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 4,47 (т, 2H), 3,31 (т, 2H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 432,4; найденная масса: 432,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,288 мин).

Пример 370. N-(5-(5-(1,2,4-Оксадиазол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 313d) с применением методик из примера 313е). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,49 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,06 (т, 2H), 7,88 (т, 2H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 431,4; найденная масса: 432,8 $[M+H]^+$ (ву: 1,485 мин).

Пример 371. N-(5-(5-(4,5-Дигидрооксазол-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 369 с применением методик из примера 2. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,59 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15-8,14 (т, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 4H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,56 (т, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,0 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,7 (м, 1H), 2,14-2,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 512,55; найденная масса: 513,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,632 мин).

Пример 372. Диамид 1-(2',4'-дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(фуран-2-илметил)серной кислоты.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 245 с получением чистого продукта с 10%-ным выходом (7 мг). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,26 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,57 (т, 3H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,17 (с, 2H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,5; найденная масса: 480,2 $[M+H]^+$ (ву: 1,34 мин).

Пример 373. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методик из примера 233. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,11 (с, 1H), 8,23 (т, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80-7,77 (м, 3H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,088-3,082 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,24-2,01 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 526,58; найденная масса: 527,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,183 мин).

Пример 374. 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ол.

а) 1-Бром-3-метокси-5-нитробензол.

К раствору 1-бром-3,5-динитробензола (5 г, 20,2 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляют метоксид натрия (1,3 г, 24,3 ммоль, 1,2 экв.), и смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 12 ч и затем гасят 10% HCl. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат с получением соединения с 65%-ным выходом (3 г).

б) 3-Бром-5-метоксанилин.

К раствору 1-бром-3-метокси-5-нитробензола (1 г, 4,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор хлорида аммония (1,83 г, 34,6 ммоль, 8 экв.) в воде (5 мл) и цинк (1,93 г, 34,6 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением: продукта с 92%-ным выходом (0,8 г).

с) N-(3-Бром-5-метоксифенил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-нитроанилин.

Раствор соединения из примера 374b) (1 г, 4,78 ммоль, 1,2 экв.), 3-бром-5-метоксианилина (0,8 г, 3,98 ммоль) и фторида калия (0,23 г, 3,98 ммоль, 1 экв.) в ДМФ нагревают при 120°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 50%-ный этилацетат в гексане) с получением продукта с 42%-ным выходом (0,81 г).

d) 1-(3-Бром-5-метоксифенил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол.

Соединение получают с применением методик из примера 1d) и 1h), начиная с соединения из примера 374с) (0,81 г, 2,02 ммоль) с получением продукта с 52%-ным выходом (0,35 г).

e) 1-(2',4'-Дифтор-5-метокси[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол.

Соединение получают из соединения из примера 374d) (0,35 г, 0,92 ммоль) с применением методики из примера 277d) и 2,4-дифторфенилбороновой кислоты (0,17 г, 1,09 ммоль, 1,2 экв.) с получением продукта с 25%-ным выходом (95 мг).

f) 2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ол.

К суспензии хлорида алюминия (77 мг, 0,576 ммоль) и тиомочевин (15 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют раствор соединения из примера 374e) (80 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (3 мл). Смесь нагревают при 50°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 2d), и сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением продукта с 17%-ным выходом (15 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,2 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,17-7,07 (м, 4H), 3,95 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 402,4; найденная масса: 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,282 мин).

Пример 375. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиразин-2-амин.

Раствор соединения из примера 2a) (100 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (6 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют 2-хлорпиразин (34 г, 0,29 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Последовательно добавляют $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), ксантфос (28 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (242 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и затем нагревают при 110°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют на слое целита, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 10%-ным выходом (11 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,26-8,25 (м, 1H), 8,19 (м, 2H), 8,00-7,98 (м, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,79-7,34 (м, 2H), 7,62-7,59 (дд, 1H), 7,47-7,4 (м, 2H), 7,28-7,24 (дт, 1H), 3,87 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,48; найденная масса: 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,54 мин).

Пример 376. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоксазол-3-амин.

a) 1-(5-Бром-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол.

К раствору соединения из примера 2a) (0,80 г, 1,995 ммоль) в HBr (8 мл) добавляют водный раствор NaNO_2 (0,26 г в 2 мл воды), и смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляют CuBr в HBr (0,572 г, 3,99 ммоль, 2,0 экв. в 3 мл HBr) при 0°C, и смесь перемешивают при 50°C в течение 10 мин. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 80,9%-ным выходом (0,750 г). ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 465,2; найденная масса: 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,75 мин).

b) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)изоксазол-3-амин.

Соединение получают из соединения из примера 376a) по методике из примера 280. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 8,43-8,42 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,76-7,45 (д, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,33-7,32 (д, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,23-6,22 (д, 1H), 6,23-6,27 (т, 1H), 3,97 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 468,46; найденная масса: 468,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,282 мин).

Пример 377. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиридазин-3-амин.

Соединение получают из соединения из примера 376a) по методике, описанной в примере 280. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,75 (с, 1H), 8,74-8,73 (д, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,34-8,33 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,6-7,57 (дд, 1H), 7,53-7,4 (м, 3H), 7,4-7,2 (м, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 479,48; найденная масса: 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ву: 1,282 мин).

Пример 378. N-(4'-Циано-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

a) 3-Бром-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 277с) (1,6 г, 3,89 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют водный раствор NaOH (1,56 г, 38,9 ммоль, 10,0 экв.), и смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 90%-ным выходом (1,3 г).

b) N-(3-Бром-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

К раствору соединения из примера 378a) (200 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (86 мг, 1,08 ммоль, 2,0 экв.), затем хлорид циклопропансульфонил (93 мг, 0,65 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч и гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют при пониженном давлении с получением продукта с 59%-ным выходом (75 мг).

с) N-(4'-Циано-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 378b) (100 мг, 0,21 ммоль) с применением методики из примера 200с) и 4-цианофенилбороновой кислоты (38 мг, 0,32 ммоль, 2,5 экв.) с получением продукта с 24%-ным выходом (25 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,2-10,3 (ушир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02-7,94 (м, 6H), 7,77 (с, 1H), 7,69-7,67 (д, 1H), 7,6-7,58 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,91-2,88 (м, 1H), 1,0 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 494,59; найденная масса: 495,15 [M+H]⁺ (ву: 1,4 мин).

Пример 379. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 332b) (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют триметилалюминий (49 мг, 0,59 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивают в течение 10 мин и затем добавляют N-метилпиперазин (35 мг, 0,35 ммоль, 1,5 экв.), и смесь нагревают при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Смесь охлаждают до КТ и фильтруют через целит, и фильтрат концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 21%-ным выходом (24 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,61 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79-7,77 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,68-7,6 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,48-7,46 (д, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 3,8-3,5 (ушир, 4H), 2,6-2,4 (ушир, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 489,52; найденная масса: 489,8 [M+H]⁺ (ву: 0,15 мин).

Пример 380. N-(5-(5-Циано-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

a) 1-(5-Амино-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил.

К раствору соединения из примера 313с) (1,0 г, 2,88 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляют КОН (0,486 г, 8,66 ммоль, 3,0 экв.) в виде 20%-ного водного раствора, и смесь нагревают при 80°C в течение 6 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, и неочищенный остаток перемешивают с водой и этилацетатом. Этилацетат сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением продукта с 78%-ным выходом (0,7 г).

b) N-(5-(5-циано-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)этансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 380a) (100 мг, 0,28 ммоль) и хлорида этансульфонил (40 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) с применением методики из примера 2b) с получением продукта с 16%-ным выходом (22 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,86-7,73 (м, 3H), 7,58-7,45 (м, 4H), 7,29-7,25 (т, 1H), 3,3 (м, 2H), 1,27-1,24 (т, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 438,45; найденная масса: 438,9 [M+H]⁺ (ву: 1,5 мин).

Пример 381. 1-(2',4'-Дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол.

a) 2,4-Дифтор-5'-метил-3'-нитробифенил.

Соединение получают из 1-бром-3-метил-5-нитробензола (1,5 г, 6,94 ммоль) и дифторфенилбороновой кислоты (1,3 г, 8,33 ммоль, 1,2 экв.) с применением методики из примера 1d) с получением продукта с 27%-ным выходом (0,65 г).

b) 2',4'-Дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-амин.

К раствору соединения из примера 381a) (1,4 г, 5,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор хлорида аммония (2,4 г, 44,9 ммоль, 8 экв.) в воде (8 мл) и цинк (2,92 г, 44,9 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением: продукта с 92%-ным выходом (1,3 г).

с) 1-(2',4'-Дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол.

Соединение получают из соединения из примера 381b) (1,3 г, 5,93 ммоль) с применением методик из примера 1 стадии f)-i) с получением продукта с 10%-ным выходом (20 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00-7,97 (д, 2H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,67-7,62 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,5-7,4 (т, 1H), 7,3-7,2 (т, 1H), 3,9 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 400,42; найденная масса: 401,1 [M+H]⁺ (ву: 1,6 мин).

Пример 382. N-(5-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-3'-(1Н-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 277с) с применением методики, описанной в примере 277d). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,1 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,94-7,92 (д, 1H), 7,81-7,8 (д, 1H), 7,77-7,5 (д, 1H), 7,7-7,64 (м, 4H), 6,59 (с, 1H),

2,1 (с, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 473,53; найденная масса: 474,2 $[M+H]^+$ (ву: 0,47 мин).

Пример 383. N-(5-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-4'-(1H-пиррол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 277с) с применением методики, описанной в примере 277d). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,71 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94-7,93 (м, 2H), 7,86-7,83 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 4H), 7,6-7,48 (м, 3H), 6,3 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 472,54; найденная масса: 473,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,39 мин).

Пример 384. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(5-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида с применением методики из примера 321. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,38 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 3H), 3,9 (с, 4H), 3,2 (с, 4H), 2,9 (м, 1H), 1,05 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 510,56; найденная масса: 473,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,39 мин).

Пример 385. (E)-N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(метоксиимино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(5-(5-ацетил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида с применением методики, описанной в примере 364. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,69 (с, 1H), 9,0 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,54 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,25-7,24 (дт, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,84-2,81 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,0 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 496,53; найденная масса: 497,0 $[M+H]^+$ (ву: 1,68 мин).

Пример 386. N-(5-(5-(1-Циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(5-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида с применением методики, описанной в примере 200с). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,4 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,8-7,7 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,5-7,4 (м, 2H), 7,32-7,25 (дт, 1H), 4,8-4,65 (м, 1H), 2,95-2,15-1,6 (м, 8H), 1,02 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 559,63; найденная масса: 560,3 $[M+H]^+$ (ву: 1,19 мин).

Пример 387. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Раствор N-(5-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (50 мг, 0,099 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) дегазируют барботированием азота в течение 10 мин. Добавляют йодид меди(I) (11,3 мг, 0,059 ммоль, 0,6 экв.), K_2CO_3 (42 мг, 0,298 ммоль, 3 экв.), N,N-диметилглицин HCl (11 мг, 0,079 ммоль) и 2-пирролидон (42 мг, 0,49 ммоль, 5 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 10 мин и затем нагревают до 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до КТ и разбавляют этилацетатом, фильтруют через слой целита и промывают водой и насыщенным раствором соли. Слой этилацетата сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 90%-ным выходом (45 мг). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,65 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,54 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,28-7,24 (дт, 1H), 3,9 (т, 2H), 2,88-2,8 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 508,54; найденная масса: 508,7 $[M+H]^+$ (ву: 1,46 мин).

Пример 388. N-(3-(5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 277с) с применением методики, описанной в примере 277d). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,11 (ушир, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66-7,57 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 1,84 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 397,43; найденная масса: 398,22 $[M+H]^+$ (ву: 1,46 мин).

Пример 389. N-(3-(3-Фторпиридин-4-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 277с) с применением методики, описанной в примере 277d). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,5 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97-7,96 (м, 2H), 7,8-7,65 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 426,45; найденная масса: 427,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,26 мин).

Пример 390. N-(5-(5-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

К раствору соединения из примера 326 (50 мг, 0,116 ммоль) в ДХМ добавляют пиридин (0,5 мл), затем хлорид циклопропансульфонила (20 мг, 0,139 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 ч и гасят и экстрагируют, как в примере 2b). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 90%-ным выходом (42 мг). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,58 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 4H), 7,49 (с, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 3,0 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 1,1 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса:

533,5; найденная масса: 534,1 $[M+H]^+$ (ву: 1,61 мин).

Пример 391. N-(2'-Фтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из N-(2'-фтор-5-нитро-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида с применением методики из примера 1, 2 и 200с) с получением продукта с 26,6%-ным выходом (20 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,52 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,65-7,6 (м, 5H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,78-2,73 (м, 1H), 1,17-1,0 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 487,55; найденная масса: 488,6 $[M+H]^+$ (ву: 1,45 мин).

Пример 392. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

а) трет-Бутил-4-(4-(1-(5-(циклопропансульфонамидо)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение получают из N-(5-(5-бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамида (100 мг, 0,19 ммоль) с применением методики из примера 200с) с получением указанного в заголовке соединения с 26,6%-ным выходом (20 мг).

б) N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают из соединения из примера 392а) (60 мг, 0,08 ммоль) с применением методики из 331b) с получением продукта с 40%-ным выходом (0,020 г). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,54-7,53 (т, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,27 (т, 3H), 4,23 (м, 1H), 3,12-3,09 (д, 2H), 2,81 (м, 1H), 2,70-2,64 (т, 2H), 2,04-2,01 (д, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,23 (с, 2H), 1,00-0,99 (м, 2H), 0,97 (с, 1H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 574,20; найденная масса: 574,8 $[M+H]^+$ (ву: 0,27 мин).

Пример 393. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид.

Соединение получают с применением методик из примера 392. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,64 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78-7,72 (кв, 1H), 7,69-7,62 (кв, 2H), 7,55-7,52 (д, 2H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 3,34-3,16 (м, 2H), 3,14-2,94 (м, 3H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,01-0,98 (д, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 560,62; найденная масса: 561,3 $[M+H]^+$ (ву: 0,39 мин).

Пример 394. N-(5-(5-(4-Амино-3-фторфенил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2',4'-дифтор[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 1h) с применением методики из примера 253. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,46 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,81-7,71 (м, 3H), 7,59 (д, 1H), 7,51-7,40 (м, 3H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 1H), 5,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 472,15; найденная масса: 473,5 $[M+H]^+$ (ву: 1,47 мин).

Пример 395. N-(2',4'-Дифтор-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид.

Соединение получают из соединения из примера 2а) с применением методики из примера 233. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,37 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,6 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,31-7,26 (дт, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,5-3,4 (ушир, 2H), 3,16 (с, 4H), 2,8 (с, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 541,59; найденная масса: 542,1 $[M+H]^+$ (ву: 0,1 мин).

Пример 396. N-(3-(5-Фторпиперидин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)циклопропансульфонамид.

а) N-(3-(5-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид.

Раствор соединения из примера 277с) (0,9 г, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют бис(пинаколато)дифторид (0,67 г, 0,1855 ммоль, 1,2 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Последовательно добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,0107 г, 0,0131 ммоль, 0,05 экв.) и ацетат калия (0,539 г, 5,49 ммоль, 2,5 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и затем нагревают при 100°C в течение 12 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который промывают гексаном с получением указанного в заголовке неочищенного продукта (1,1 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,31 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,19-8,18 (м, 1H), 7,98-7,94 (м, 3H), 7,58 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,33 (с, 6H), 1,17 (с, 6H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 457,23; найденная масса: 457,90 $[M+H]^+$ (ву: 0,480-0,493 мин).

б) N-(3-(5-Фторпиперидин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид.

Раствор 2-бром-5-фторпиперидин (0,2 г, 1,136 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (16 мл) дегазируют барботированием N_2 в течение 5 мин. Добавляют соединение из примера 396а) (1,03 г, 2,253 ммоль, 2,0 экв.), и смесь дегазируют в течение еще 5 мин. Последовательно добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,0463 г, 0,0567

ммоль, 0,05 экв.) и водный карбонат натрия (0,3 г, 2,83 ммоль, 2,5 экв.), и смесь далее дегазируют в течение 5 мин и затем нагревают при 90°C в течение 3 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают хроматографией на колонке (60-120 силикагель, 3%-ный метанол в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения с 52%-ным выходом (250 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,59 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 3H), 7,56-7,48 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса 426,16; найденная масса: 427,1 [M+H]⁺ (ву: 0,491 мин).

с) 3-(5-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)анилин.

К раствору соединения из примера 396b) (250 мг, 0,586 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляют водный раствор NaOH (230 мг, 5,75 ммоль, 10 экв.)Э, и смесь нагревают при 85°C в течение 16 ч. Смесь гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход 250 мг. ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 384,15; найденная масса: 385,2 [M+H]⁺ (ву: от 0,312 до 0,413 мин).

d) N-(3-(5-Фторпиридин-2-ил)-5-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)-циклопропансульфонамид.

К раствору соединения из примера 396с) (250 мг, 0,651 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют пиридин (0,154 г, 1,946 ммоль, 3,0 экв.), затем хлорид циклопропансульфонила (0,11 г, 0,7746 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 12 ч, гасят и экстрагируют, как в примере 1d). Растворитель отгоняют с получением неочищенного остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением продукта с 5%-ным выходом (15,6 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (с, 1H), 8,74-8,73 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,22-8,18 (м, 2H), 8,07-8,00 (м, 3H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 1,01-0,996 (м, 4H); ЖХ-МС (ИЭР): рассчитанная масса: 488,14; найденная масса: 489,1 [M+H]⁺ (ву: от 0,847 до 1,048 мин).

Аббревиатуры.

КТ - комнатная температура,

ву - время удерживания,

BINAP - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил,

ДМФ - N,N-диметилформамид,

ТГФ- тетрагидрофуран,

ТЭА - триэтиламин,

ДХМ - дихлорметан,

ДМСО - диметилсульфоксид,

EDC - гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида,

ГАТУ - метанаминий гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония,

НОВт - гидроксibenзотриазол,

ДИПЭА - N,N-диизопропилэтиламин,

TBAF - фторид тетра-н-бутиламмония,

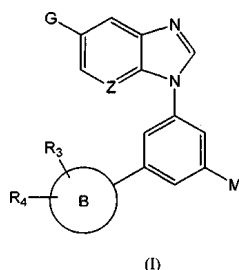
Pd(dppf)Cl₂ - дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II),

Pd(PPh₃)₄ - тетракис(трифенилфосфин)палладий(0),

Pd₂(dba)₃ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0).

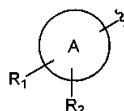
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где Z является CH или N;

G является циано или группой формулы



где A является фенильным кольцом или 5-12-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и

R_1 является H, C_{1-7} алкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{3-7} циклоалкил C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкилкарбонил, amino, гидрокси, гидрокси C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкиламино C_{1-7} алкилом, фенил C_{1-7} алкокси, $-NHC(O)-R_{21}$, $-R_{12}-C(O)-R_{13}$, $-SO_2-R_{14}$ или $-E-R_6$, и

R_2 является H, галогеном, C_{1-7} алкилом или оксо;

V является фенилом или 5-12-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-5 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R_3 является H, галогеном, C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкокси, циано или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_4 является H, галогеном, C_{1-7} алкилом или оксо;

M является гидроксидом, C_{1-7} алкилом или $-NHR_5$;

R_5 является H, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_8$, $-C(O)-D-R_9$ или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_6 является необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_7 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси C_{1-7} алкилом, карбокси C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкоксикарбонил C_{1-7} алкилом, C_{1-7} алкиламино C_{1-7} алкилом, $-NH-R_{10}$ или $-NH-X_1-R_{11}$;

R_8 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, гидрокси C_{1-7} алкилом, $-NR_{18}R_{19}$, $-NH-X_2-R_{20}$, фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_9 является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_{10} является C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;

R_{11} является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_{12} и R_{21} являются C_{1-7} алкилом;

R_{13} является C_{1-7} алкокси, amino или гидрокси;

R_{14} является C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;

R_{18} и R_{19} являются независимо H, C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;

R_{20} является фенилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

E является связью или C_{1-7} алкилом;

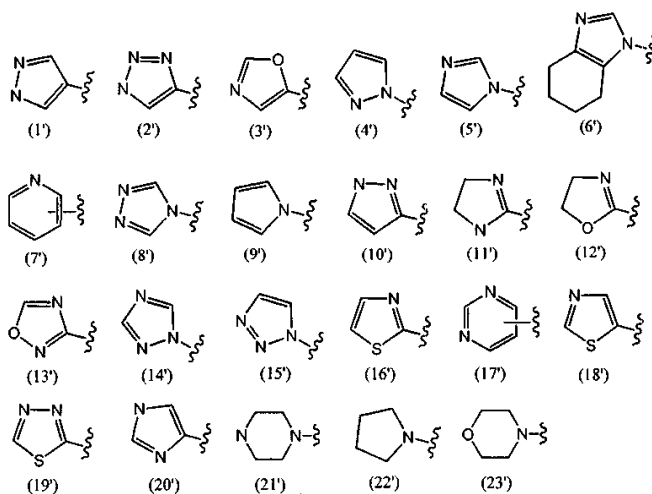
D является связью или C_{1-7} алкилом;

X_1 и X_2 независимо являются связью или C_{1-7} алкилом;

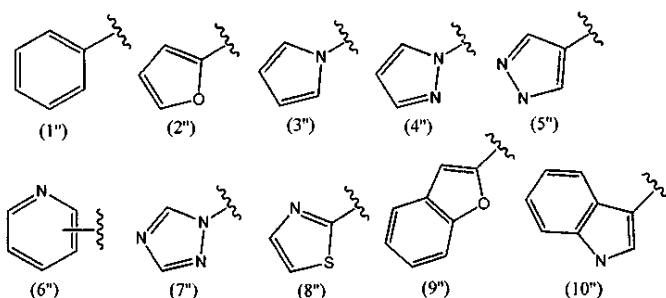
где замещающая группа в каждом случае независимо выбрана из 1-3 заместителей, выбранных из галогена, C_{1-7} алкила, гало C_{1-7} алкила, гидрокси, amino, C_{1-7} алкокси и метилсульфонила; и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где M является $-NHR_5$.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где кольцом A является одна из следующих групп или их таутомеров:



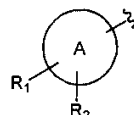
4. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцом B является любая из следующих групп или их таутомеров



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где Z является CH.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где Z является N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где G является группой формулы



где A является кольцом формулы (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (10'), (12'), (14'), (16') или (20');

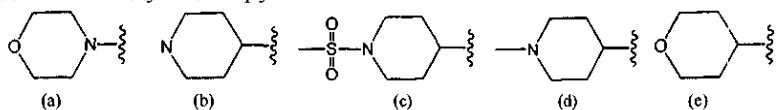
R₁ является H, C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкокси, гидрокси C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкиламином C₁₋₇ алкилом или E-R₆;

R₂ является H;

B является кольцом формулы (1''), (2''), (3''), (4'') или (6'');

E является связью или C₁₋₇ алкилом;

R₆ является одной из следующих групп:

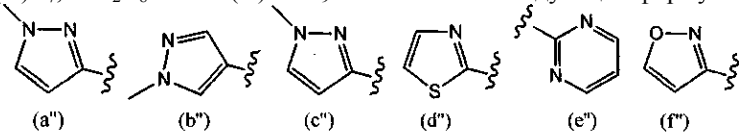


R₃ является H, галогеном, C₁₋₇ алкилом, C₁₋₇ алкокси или циано;

R₄ является H или галогеном;

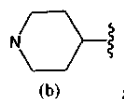
M является -NHR₅;

R₅ является -C(O)R₇, -SO₂R₈ или -C(O)-D-R₉ или любой из следующих формул:

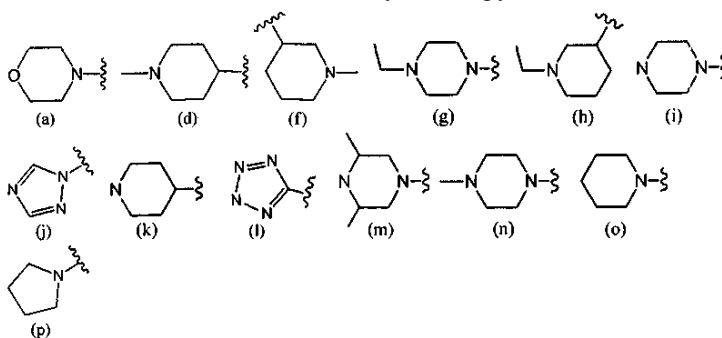


R₇ является C₁₋₇ алкилом, C₂₋₇ алкенилом, -NH-R₁₀ или -NH-X₁.R₁₁;

R₈ является C₁₋₇ алкилом, C₂₋₇ алкенилом, C₃₋₇ циклоалкилом, гидрокси C₁₋₇ алкилом, -NR₁₈R₁₉, -NH-X₂-R₂₀, фенилом или группой

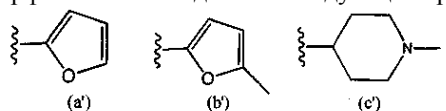


R₉ является фенилом или является одной из следующих групп:

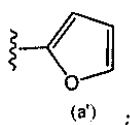


R₁₀ является C₁₋₇ алкилом или C₃₋₇ циклоалкилом;

R₁₁ является фенилом, 4-фторфенилом или одной из следующих групп:



R_{18} и R_{19} независимо являются H, C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом;
 R_{20} является группой



- X_1 и X_2 независимо являются связью или C_{1-7} алкилом и D является связью или C_{1-7} алкилом.
8. Соединение по любому из пп.1-7, где В является кольцом формулы (1'') или (6'').
9. Соединение по любому из пп.1-8, где А является кольцом формулы (1'), (2'), (4'), (7'), (10'), (14'), (16') или (20').
10. Соединение по любому из пп.1-9, где В является фенилом, R_3 является галогеном и R_4 является Н или галогеном.
11. Соединение по любому из пп.1-10, где М является $-NHC(O)R_7$, где R_7 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, $-NH-R_{10}$ или $-NH-X_1-R_{11}$, где R_{10} является C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом, X_1 является связью или C_{1-7} алкилом и R_{11} является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным одной или двумя C_{1-7} алкильными группами.
12. Соединение по любому из пп.1-10, где М является $-NHSO_2R$, где R_8 является C_{1-7} алкилом, C_{2-7} алкенилом, C_{3-7} циклоалкилом, фенилом или $NR_{18}R_{19}$, где R_{18} и R_{19} независимо являются H, C_{1-7} алкилом или C_{3-7} циклоалкилом.
13. Соединение по любому из пп.1-10, где М является $-NHC(O)-D-R_9$, где D является связью или C_{1-7} алкилом и R_9 является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным одной или двумя C_{1-7} алкильными группами.
14. Соединение по любому из пп.1-10, где R_5 является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, включающим 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным одной или двумя C_{1-7} алкильными группами.
15. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, в котором желательно ингибирование РФРФ киназы, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.
16. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения состояния, в котором желательно ингибирование РФРФ киназы.
17. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2