

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201792517** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2018.04.30**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.05.19**

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 498/06** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PAD4**

(31) **62/164,906**

(32) **2015.05.21**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2016/000761**

(87) **WO 2016/185279 2016.11.24**

(71) Заявитель:

**ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ  
ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)**

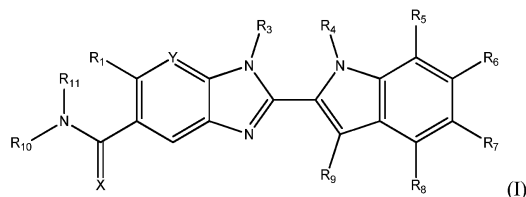
(72) Изобретатель:

**Аманс Доминик, Аткинсон Стивен  
Джон, Баркер Майкл Дэвид, Кэмпбелл  
Мэттью, Диалло Хава, Дуалт  
Клемент, Гартон Нил Стюарт,  
Лиддл Джон, Рено Джессика Фанни,  
Шеппард Роберт Джон, Уолкер Энн  
Луис, Уэллавей Кристофер Роланд,  
Уилсон Дэвид Мэттью (US)**

(74) Представитель:

**Угрюмов В.М. (RU)**

(57) Соединение формулы (I)



где X, Y, R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub> имеют значение, определённое в данной заявке, и его соли являются ингибиторами PAD4 и могут применяться в лечении различных заболеваний, например ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки и псориаза.

**A1**

**201792517**

**201792517**

**A1**

# ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PAD4

## Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, которые являются ингибиторами PAD4, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к применению этих соединений или этих композиций для лечения различных заболеваний. Соединения, которые ингибируют PAD4, могут применяться для лечения различных заболеваний, например, ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки и псориаза.

## Сведения о предшествующем уровне техники

PAD4 является членом семейства пептидиларгининдезаминаз (PAD), ферментов, способных катализировать цитруллинирование аргинина в цитруллин в структуре пептидных последовательностей. PAD4 отвечает за деиминирование или цитруллинирование, *in vitro* и *in vivo*, целого ряда белков, которые вызывают разнообразные функциональные отклики в случае целого ряда заболеваний (*Jones J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627*). Примеры заболеваний включают ревматоидный артрит, заболевания, в патогенез которых вносят вклад нейтрофилы (например, васкулит, системная красная волчанка, язвенный колит), помимо признаков онкологии. Ингибиторы PAD4 могут также находить более широкое применение в качестве инструментов и лекарственных средств при заболевании человека, обусловленном эпигенетическими механизмами.

Ингибиторы PAD4 могут быть полезны в случае ревматоидного артрита (RA). RA является аутоиммунным заболеванием, поражающим примерно 1 % популяции (*Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1) (2010), 34-54*). RA характеризуется воспалением суставов, приводящим к изнуряющему разрушению кости и хряща. В ряде популяционных исследований (например, *Kochi Y. et al, Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515*) высказывается (пусть и непоследовательно) мысль о слабой генетической связи между PAD4 полиморфизмами и восприимчивостью к RA. PAD4 (наряду с членом семейства PAD2) обнаружена в синовиальной ткани, где она отвечает за деиминирование целого ряда белков в суставах. Полагают, что этот процесс приводит к нарушению устойчивости к цитруллинированным субстратам, таким как фибриноген, виментин и коллаген, в RA суставах и к иницированию иммунного ответа на них. Эти антитела к цитруллинированным белкам (АСРА) участвуют в патогенезе заболевания и могут также

применяться в качестве диагностического теста на РА (например, коммерчески доступный тест с ССР2 или циклическим цитруллинированным белком 2). Помимо этого, повышенное цитруллинирование может также дополнительно непосредственно участвовать в патогенезе заболевания за счёт своей способности прямо воздействовать на функцию некоторых медиаторов воспаления суставов и других медиаторов воспаления (например, фибриногена, антитромбина, многочисленных хемокинов). В меньшей субпопуляции пациентов с РА можно количественно определить антитела к PAD4, и можно установить их связь с более эрозивной формой заболевания (Darragh E et al, *Sci. Transl. Med.* 2013 May 22;5 (186)).

Ингибиторы PAD4 могут также использоваться для снижения патологической активности нейтрофилов в целом ряде заболеваний. Исследования наводят на мысль, что процесс образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (NET), внутренний защитный механизм, посредством которого нейтрофилы могут иммобилизовать и убивать патогены, связан с цитруллинированием гистонов и недостаточен у мышей, нокаутированных по PAD4 (Neeli I. et al, *J. Immunol.*, 180, (2008), 1895-1902 and Li P. et al, *J. Exp. Med.*, 207(9), (2010), 1853-1862). Следовательно, ингибиторы PAD4 могут находить применение в случае заболеваний, при которых образование NET в тканях способствует местному поражению и заболеванию. Такие заболевания включают, но без ограничения, васкулит мелких сосудов (Kessenbrock K. et al, *Nat. Med.*, 15(6), (2009), 623-625; Ohlsson SM et al, *Clin. Exp. Immunol.* 2014 Jun;176(3):363-72), системную красную волчанку (Hakim A. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(21), (2010), 9813-9818 и Villanueva E. et al, *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 538-52), язвенный колит (Savchenko A. et al, *Pathol. Int.*, 61(5), (2011), 290-7), муковисцидоз (Dwyer M et al, *J Innate Immun.* 2014; 6(6):765-79), астму (Dworski R. et al, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127(5), (2011), 1260-6;), тромбоз глубоких вен (Fuchs T. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(36), (2010), 15880-5), периодонтит (Vitkov L. et al, *Ultrastructural Pathol.*, 34(1), (2010), 25-30), сепсис (Clark S.R. et al, *Nat. Med.*, 13(4), (2007), 463-9), аппендицит (Brinkmann V. et al, *Science*, 303, (2004), 1532-5), диабет типа 2 и инсульт. Кроме того, некоторые факты указывают на то, что NETs могут являться одной из причин патологии при заболеваниях, поражающих кожу, например, при кожной форме красной волчанки (Villanueva E. et al, *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 538-52) и псориазе (Lin A.M. et al., *J. Immunol.*, 187(1), (2011), 490-500), поэтому ингибитор PAD4 может помочь справиться с NET кожными заболеваниями при системном введении или введении через кожу. Ингибиторы PAD4 могут влиять на дополнительные функции в нейтрофилах и могут найти более широкое применение при нейтрофильных заболеваниях.

Некоторые исследования продемонстрировали эффективность метода с использованием ингибиторов PAD (например, хлорамидина) на многих животных моделях заболевания, включая коллаген-индуцированный артрит (*Willis V.C. et al, J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404*), экспериментальный колит, индуцированный декстраном сульфатом натрия (DSS) (*Chumanevich A.A. et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929-G938*), предрасположенных к волчанке MRL/lpr мышей, атеросклероз и артериальный тромбоз (*Knight JS et al, Circ Res. 2014 Mar 14; 114(6):947-56*), репарацию (хирургическое восстановление) позвоночника (*Lange S. et al, Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14*) и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE). В сообщении о DSS колите также показано, что хлорамидин стимулирует, запускает апоптоз воспалительных клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, это наводит на мысль, что ингибиторы PAD4 могут быть эффективны вообще в случае широко распространённых воспалительных заболеваний.

Ингибиторы PAD4 могут также использоваться при лечении раковых заболеваний (*Slack.J.L. et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720*). Сверхэкспрессия PAD4 наблюдалась в случае целого ряда раковых заболеваний (*Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40*). На мысль об антипролиферативной роли ингибиторов PAD4 навели результаты исследования, показывающие, что PAD4 цитруллинирует аргининовые остатки в гистонах в промоторах p53-целевых генов, например, таких как p21, которые принимают участие в остановке (аресте) клеточного цикла и индукции апоптоза (*Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758*).

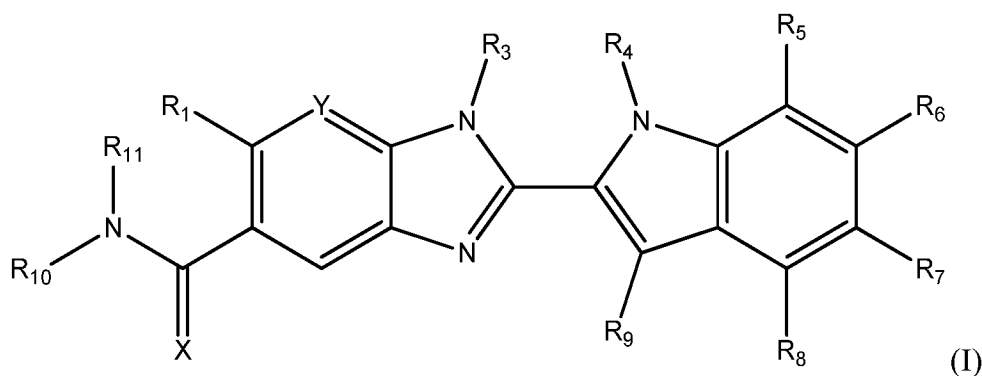
Вышеописанная роль PAD4 в деиминировании остатков аргинина в гистонах может указывать на общую роль PAD4 в эпигенетической регуляции генной экспрессии. PAD4 является основным членом семейства PAD, экспериментально обнаруженным в ядре, а также в цитоплазме. Более раннее утверждение, что PAD4 может вести себя как гистоновая деметилиминаза, так же как деиминаза, является несостоятельным и не подтверждено. Однако она может снижать метилирование аргининовых остатков гистонов (и, следовательно, эпигенетическую регуляцию, ассоциированную с этим признаком) опосредовано, путём истощения доступных остатков аргинина посредством превращения в цитруллин. Следовательно, ингибиторы PAD4 могут использоваться в качестве эпигенетических инструментов или лекарственных средств для воздействия на экспрессию различных генов-мишеней в контексте фонового заболевания. Также ингибиторы PAD4 могут быть эффективными при контроле уровней цитруллинированной и переходе между плюрипотентностью и дифференцировкой в стволовых клетках (*Christophorou MA et al, Nature. 2014 Mar 6;507(7490):104-8*) и, следовательно, могут



оказывать терапевтическое воздействие на состояние плюрипотентности и дифференцировочный потенциал разнообразных стволовых клеток, включая, но без ограничения, эмбриональные стволовые клетки, нейральные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки и раковые стволовые клетки.

### Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (I):



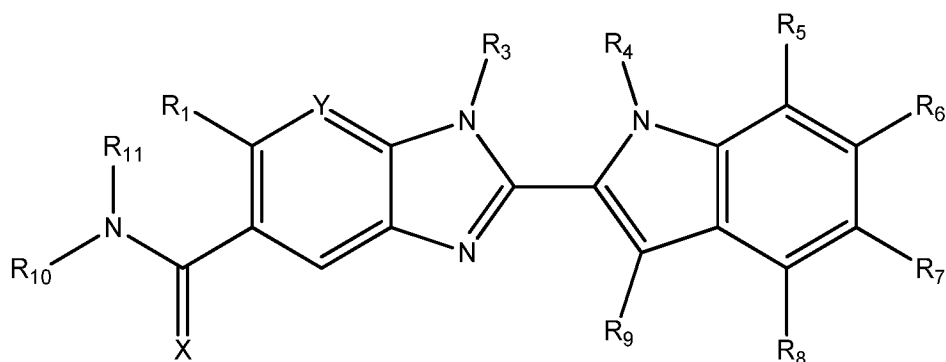
где X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> имеют значение, определение которых приведено ниже,

и их солям.

Было показано, что некоторые соединения по изобретению являются ингибиторами PAD4, а также могут обладать повышенной селективностью к PAD4 относительно PAD2. Например, некоторые соединения по изобретению показывают 100-кратную селективность в отношении ингибирования PAD4 по сравнению с ингибированием PAD2. Соединения, которые ингибируют PAD4, могут быть полезны при лечении различных заболеваний, например, ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы и псориаза. Соответственно данное изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также изобретение относится к способам лечения связанных с ней (PAD4) заболеваний с применением соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к способам получения соединений по изобретению.

### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Согласно первому аспекту изобретения предусматриваются соединения формулы (I):



(I)

и их соли;

где:

X обозначает O или S;

Y обозначает N или CR<sub>2</sub>R<sub>1</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>2</sub> обозначает -H, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил, -CN, -галоген, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-C(=O)NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CN, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -NH-C<sub>1-6</sub>алкил, -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub> или гетероарил;

R<sub>3</sub> обозначает -C<sub>1</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-NH<sub>2</sub> или -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>4</sub> обозначает H, -C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил (где гетероарильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя C<sub>1-6</sub>алкильными группами), -C<sub>1-6</sub> алкилфенил (где фенильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и -O-C<sub>1-6</sub>алкила), -C<sub>1-6</sub>алкилгетероцикла, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -C<sub>1-6</sub>алкил-CN или -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sub>5</sub> обозначает -H, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил, -OH, -галоген или -CN;

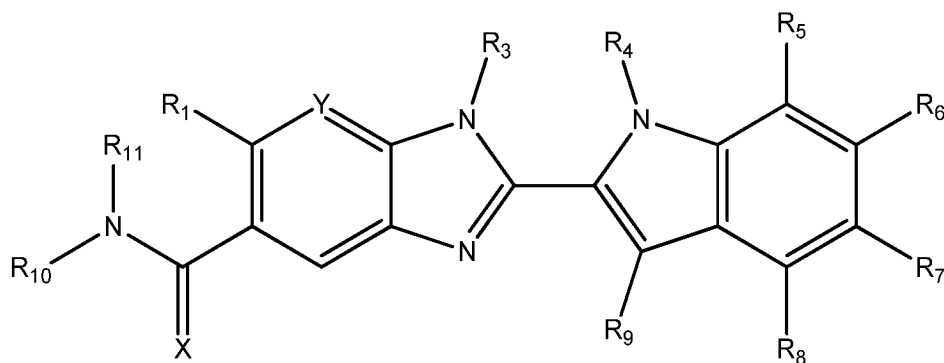
или R<sub>4</sub> совместно с R<sub>5</sub> обозначают -(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-, -(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)- или -(R<sub>4</sub>)-CH(Me)CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-, где -(R<sub>4</sub>)- и -(R<sub>5</sub>)- указывают на положение связывания цепи алкенилосигруппы с соответствующими атомами в цикле;

R<sub>6</sub> обозначает -H, -галоген, -CN, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH;R<sub>7</sub> обозначает -H, -галоген, -CN, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH;R<sub>8</sub> обозначает -H, -F или -C<sub>1-6</sub>алкил;R<sub>9</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил; и

R<sub>10</sub> обозначает -H и R<sub>11</sub> обозначает 5-7-членный насыщенный гетероцикл (содержащий один атом азота и необязательно один атом кислорода) или 7-членный бициклический гетероцикл (содержащий один атом азота) или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; или

$NR_{10}R_{11}$  совместно образуют 5-7-членный моно- или бициклический насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один атом азота, при этом гетероцикл замещён одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$ алкила,  $-NHC(=NH)CH_2Cl$ ,  $-C_{1-6}$ алкила, -галогена,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-OH$  и  $-C(O)NH_2$ .

Согласно одному варианту в изобретении предусматриваются соединения формулы (I):



(I)

и их соли;

где:

X обозначает O или S;

Y обозначает N или  $CR_2$

$R_1$  обозначает -H или  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_2$  обозначает -H, -OH,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил, -CN, -галоген,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил-OH,  $-O-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)NH_2$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкил-CN,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-NH-C_{1-6}$ алкил,  $-N(C_{1-6}алкил)_2$  или гетероарил;

$R_3$  обозначает  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$  или  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил;

$R_4$  обозначает H,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарил (где гетероарильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя  $C_{1-6}$ алкильными группами),  $-C_{1-6}$  алкилфенил (где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $-O-C_{1-6}$  алкила),  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил-OH,  $-C_{1-6}$ алкил- CN или  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил;

$R_5$  обозначает -H,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил, -OH, -галоген или -CN;

или  $R_4$  совместно с  $R_5$  обозначают  $-(R_4)-CH_2CH_2O-(R_5)-$ ,  $-(R_4)-CH_2CH_2CH_2O-(R_5)-$  или  $-(R_4)-CH(Me)CH_2O-(R_5)-$ , где  $-(R_4)-$  и  $-(R_5)-$  указывают на положения связывания цепи алкенилоксигруппы с соответствующими атомами в цикле;

$R_6$  обозначает -H, -галоген, -CN,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или -OH;

R<sub>7</sub> обозначает -H, -галоген, -CN, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH;

R<sub>8</sub> обозначает -H, -F или -C<sub>1-6</sub>алкил;

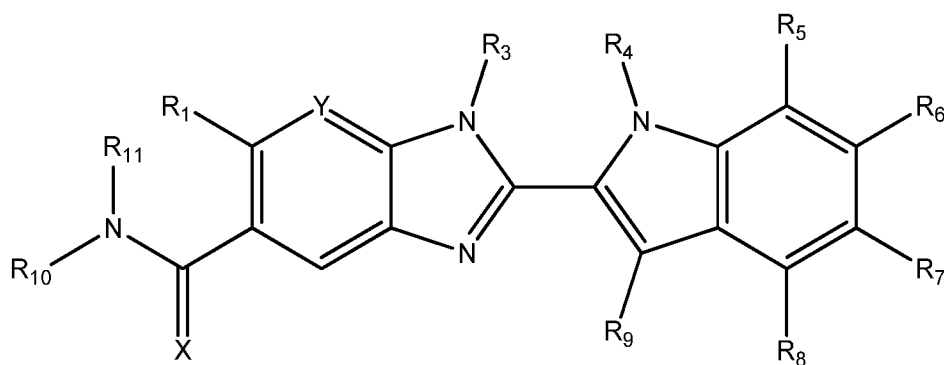
R<sub>9</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил; и

R<sub>10</sub> обозначает -H и R<sub>11</sub> обозначает 5-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл (содержащий один атом азота и необязательно один атом кислорода) или 7-членный бициклический гетероцикл (содержащий один атом азота) или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; или

NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> совместно образуют 5-7-членный моно или бициклический насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один атом азота, причём гетероцикл замещён одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub>алкила, -NHC(=NH)CH<sub>2</sub>Cl, -C<sub>1-6</sub>алкила, -галогена, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -OH и -C(O)NH<sub>2</sub>;

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой (3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон, ((3S,4R)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон или (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон.

Согласно одному варианту в изобретении предусматриваются соединения формулы (I):



(I)

и их соли;

где:

X обозначает O или S;

Y обозначает N или CR<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>2</sub> обозначает -H, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил, -CN, -галоген, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-C(=O)NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CN, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -NH-C<sub>1-6</sub>алкил, -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub> или гетероарил;

$R_3$  обозначает  $-C_{2-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$  или  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил;

$R_4$  обозначает  $H$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарил (где гетероарильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя  $C_{1-6}$ алкильными группами),  $-C_{1-6}$ алкилфенил (где фенильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $-O-C_{1-6}$ алкила),  $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $-C_{1-6}$ алкил- $CN$  или  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил;

$R_5$  обозначает  $-H$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил,  $-OH$ , галоген или  $-CN$ ;

или  $R_4$  совместно с  $R_5$  обозначают  $-(R_4)-CH_2CH_2O-(R_5)-$ ,  $-(R_4)-CH_2CH_2CH_2O-(R_5)-$  или  $-(R_4)-CH(Me)CH_2O-(R_5)-$ , где  $-(R_4)-$  и  $-(R_5)-$  указывают положения связывания цепи алкилоксигруппы с соответствующими циклическими атомами;

$R_6$  обозначает  $-H$ , галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-OH$ ;

$R_7$  обозначает  $-H$ , галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-O-C_{1-6}$ алкил или  $-OH$ ;

$R_8$  обозначает  $-H$ ,  $-F$  или  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_9$  обозначает  $-H$  или  $-C_{1-6}$ алкил; и

$R_{10}$  обозначает  $-H$  и  $R_{11}$  обозначает 5-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл (содержащий один атом азота и необязательно один атом кислорода), или 7-членный бициклический гетероцикл (содержащий один атом азота), или  $-CH_2CH_2NH_2$ ; или

$NR_{10}R_{11}$  совместно образуют 5-7-членный моноциклический насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один атом азота, причём гетероцикл замещён одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$ алкила,  $-NHC(=NH)CH_2Cl$ ,  $-C_{1-6}$ алкила, галогена,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-OH$  и  $-C(O)NH_2$ .

Согласно одному варианту  $X$  обозначает  $O$ .

Согласно одному варианту  $X$  обозначает  $S$ .

Согласно одному варианту  $Y$  обозначает  $N$ .

Согласно одному варианту  $Y$  обозначает  $CR_2$ .

Согласно одному варианту  $R_1$  обозначает  $-H$  или метил.

Согласно одному варианту  $R_1$  обозначает  $-H$ .

Согласно одному варианту  $R_2$  обозначает  $-H$ ,  $-O-Me$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-3$ -пиридинил,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NMe_2$ ,  $-NHMe$ , этил, метил,  $-O-CH_2CH_2CH_2-OH$ ,  $-O-Et$ ,  $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_2-OH$ ,  $-OCH_2CN$ ,  $-O-CH_2C(O)NH_2$  или  $-OH$ .

Согласно одному варианту  $R_2$  обозначает  $-H$  или  $-O-C_{1-6}$ алкил.

Согласно одному варианту  $R_2$  обозначает  $-H$  или  $-O-Me$ .

Согласно одному варианту  $R_3$  обозначает -метил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , -этил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или -изопропил.

Согласно одному варианту  $R_3$  обозначает  $-\text{C}_{1-6}$ алкил.

Согласно одному варианту  $R_3$  обозначает -метил.

Согласно одному варианту  $R_4$  обозначает H,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил (необязательно замещённый одной метильной группой),  $-\text{C}_{1-6}$ алкилфенил (необязательно замещённый одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из Cl, I, -Me и -OMe),  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероцикл,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-OH,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-CN или  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-O- $\text{C}_{1-6}$ алкил;

Согласно одному варианту  $R_4$  обозначает -H, метил, этил, циклопропилметил,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , 2,2,2-трифторэтил, изопропил, 3-хлорбензил, 3-пиридинилметил, 4-метилбензил, -изобутил, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , бензил, 4-иодбензил, 2-пиридинилметил, гидроксиэтил, 4-хлорбензил, (*R*)-3-гидрокси-2-метилпроп-1-ил, 3,4-дихлорбензил, 4-метоксибензил, тетрагидро-2H-пиран-4-илметил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или (*S*)-3-гидрокси-2-метилпроп-1-ил.

Согласно одному варианту  $R_4$  обозначает  $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарил (необязательно замещённый одной метильной группой) или  $-\text{C}_{1-6}$ алкилфенил.

Согласно одному варианту  $R_4$  обозначает циклопропилметил, 2,2,2-трифторэтил, бензил, 3-пиридинилметил или (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил или этил.

Согласно одному варианту  $R_5$  обозначает -H, -O-Me, -метил, -этил, -Br, -OH, -F или -CN.

Согласно одному варианту  $R_5$  обозначает -H.

Согласно одному варианту  $R_4$  совместно с  $R_5$  обозначают  $-(R_4)\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-(R}_5\text{)-}$ ,  $-(R_4)\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-(R}_5\text{)-}$  или  $-(R_4)\text{-CH(Me)CH}_2\text{O-(R}_5\text{)-}$ .

Согласно одному варианту  $R_6$  обозначает -H, -O-Me, -F, -CN, -Br, -метил или -O-Et.

Согласно одному варианту  $R_6$  обозначает -H.

Согласно одному варианту  $R_7$  обозначает -H, -O-Me, -Cl, -F, -метил, -CN или -OH.

Согласно одному варианту  $R_7$  обозначает -H.

Согласно одному варианту  $R_8$  обозначает -H, -метил или -F.

Согласно одному варианту  $R_8$  обозначает -H.

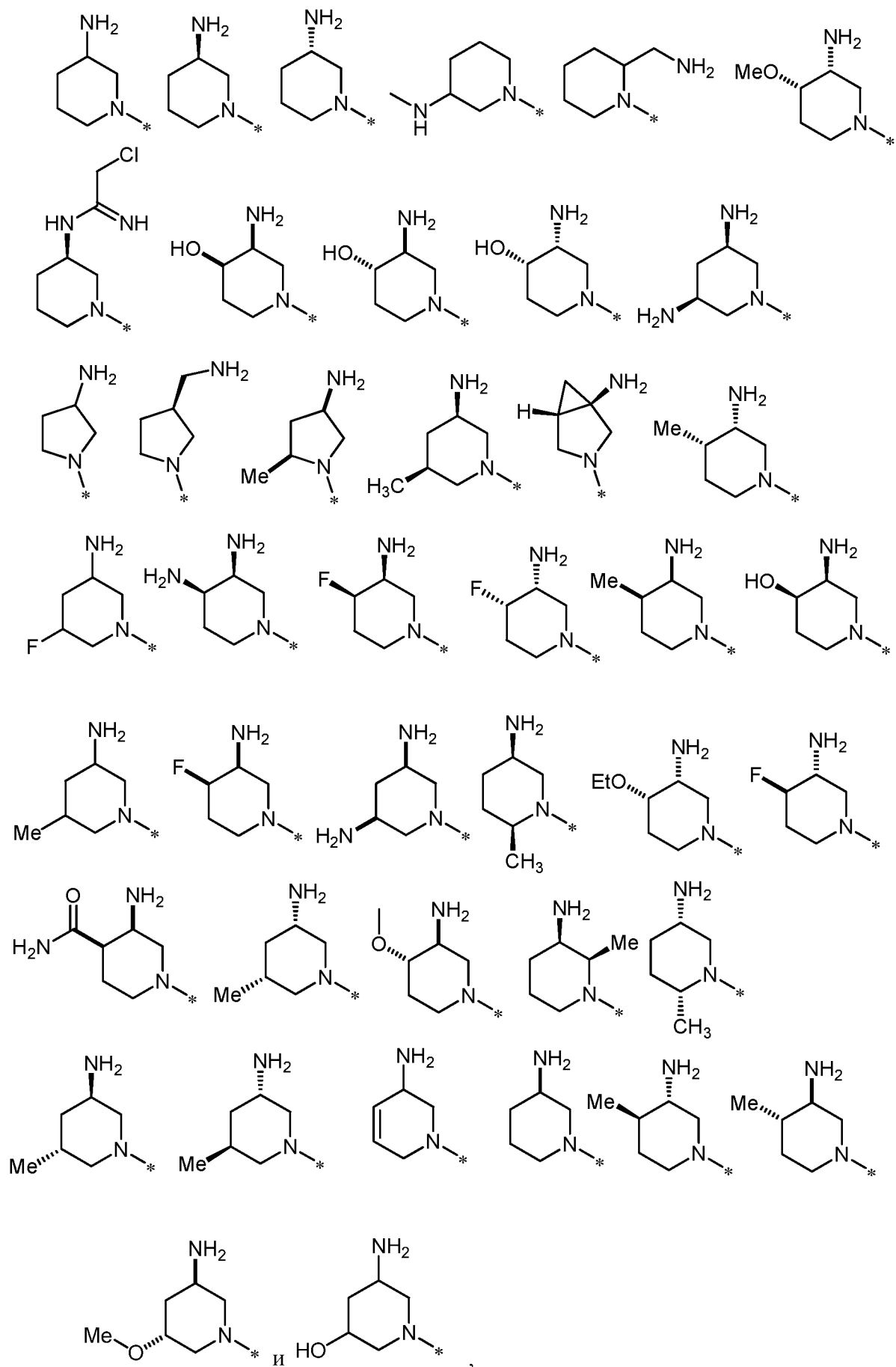
Согласно одному варианту  $R_9$  обозначает -H или -этил.

Согласно одному варианту  $R_9$  обозначает H.

Согласно одному варианту,  $R_{10}$  обозначает -H и  $R_{11}$  обозначает азепан-3-ил, 1,4-оксазепан-3-ил,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  или 3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил.

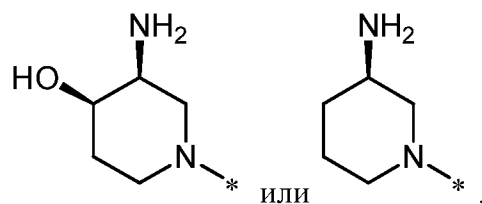
Согласно одному варианту  $-NR_{10}R_{11}$  выбран из группы, состоящей из пиперидинила (необязательно замещённого одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-OH$ ,  $-C_{1-6}$ алкила, -галогена,  $-C(=O)NH_2$  и  $-NHC(=NH)CH_2Cl$ ), дигидропиперидинила (необязательно замещённого группой  $-NH_2$ ), азабицикло[3.1.0]гексанила (необязательно замещённого группой  $-NH_2$ ) и пирролидинила (необязательно замещённого одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила и  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ).

Согласно одному варианту  $-NR_{10}R_{11}$  выбран из группы, состоящей из:

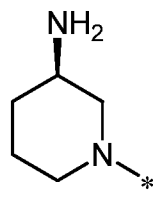




где символ \* указывает на место связывания с карбонильным или тиокарбонильным остатком



Согласно одному варианту  $-NR_{10}R_{11}$  обозначает



Согласно одному варианту  $-NR_{10}R_{11}$  обозначает

Согласно одному варианту соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

(3*R*)-1-{{2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-[1-этил-7-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(3,4-дигидро-2*H*-[1,4]оксазепино[2,3,4-*hi*]индол-6-ил)-1-метил-1*H*-бензimidазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{1-метил-2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-ил)-1*H*-бензimidазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метилокси)-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-[1-(циклопропилметил)-5-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-[1-этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

[2-(5-{{(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-индол-1-ил]ацетонитрила;

(3*R*)-1-{{2-(1-этил-6-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(1-метилэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

2-(5-{{(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-6-карбонитрила;

(3*R*)-1-[(2-{1-[(3-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(3-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({2-[1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[(4-метилфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(5-хлор-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[2-(метилокси)этил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(6-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(2-{1-[(4-иодфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{{2-(1-этил-6-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(4-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

2-[2-(5-{{(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*- индол-1-ил]этанола;

(3*R*)-1-[(2-{{1-[(4-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3- пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-6,7-диметокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-этокси-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил)-7- метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1*H*- бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-7-карбонитрила;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-бром-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5- ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3,4-дихлорбензил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

1-({1-метил-2-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5- ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

1-{{2-(6-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензо[d]имидазол -5-ил)метанола;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил)-7- метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-

1- метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(3*S*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(*S*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(1*R*,5*S*)-3-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина;

(*R*)-(1-(2-аминоэтил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(+/-)-*цис*-(3-амино-4-этоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(+/-)-(*цис*)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*цис*-(3-амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*цис*-(5-амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

N-(азепан-3-ил)-2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(3-аминоциклопентил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

((3*R*,4*S*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(пиридин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-(диметиламино)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-*N*-(1,4-оксазепан-6-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(3-метоксипропил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(*S*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-2-(2-(5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетонитрил;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-этил-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(*S*)-*N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(*R*)-*N*-(1-(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)-2-хлорацетимидамида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5,6-диметокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

1-{[2-(1-этил-7-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

*N*-(2-аминоэтил)-1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-карбоксамид;

1-{[2-(1-этил-5-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

1-{[2-(1-этил-4-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(*R*)-2-(5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-*N*-(пиперидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид;

(*S*)-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанола;

*N*-(2-аминоэтил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид

(3,4-*цис*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3,4-пиперидиндиамина;

(+/-)-((*цис*)-4-амино-2-метилпирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,7-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-этил-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-

бензо[d]имидазол-5-ил) метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиперидин-6-ил)метанола;

*транс* (+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

*цис*-((+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

*транс*-((+/-)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*цис*-((+/-)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

(3*R*)-1-{[2-(7-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

2-(5-{[(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-7-ола;

2-(5-{[(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-5-ола;

2-(5-{[(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-6-ола;

(3*R*)-1-{[2-(1-этил-7-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-4-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

2-(5-{[(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-7-карбонитрила;

5-Амино-5,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-yl)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-этокси-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(R)-2-((5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-7-ил)окси)ацетонитрила;

(R)-2-((5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-7-ил)окси)ацетамида;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона, *транс*-изомера;

*транс*-3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона, *цис*-изомера;

*цис*-3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-*цис*-5-амино-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-карбонил) пиперидин-3-карбоксамида;

(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

*цис*-(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

*транс*-(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(*цис*)-3,5-диаминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(*транс*)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(3-амино-5-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-*цис*-3-амино-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-карбонил) пиперидин-4-карбоксамида;

(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d] имидазол-5-ил) метанона;



(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-изопропил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метантиона;

(*цис*-(+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

(+/-)-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-этил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

((3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*N*-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-2-(1-ил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид; и

(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил) метанола;

и их солей.

Согласно одному варианту соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

(3*R*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина, хлористоводородной соли (гидрохлорида)

(3*R*)-1-({2-[1-этил-7-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[2-(3,4-дигидро-2*H*-[1,4]оксазепино[2,3,4-*hi*]индол-6-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[2-(2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[1-метил-2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-ил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(3R)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метилокси)-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина;

(3R)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метилокси)-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина гидрохлорида;

(3R)-1-({2-[1-(циклопропилметил)-5-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({2-[1-этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

[2-(5-{[(3R)-3-амино-1-пиперидинил] карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-индол-1-ил]ацетонитрила;

(3R)-1-{[2-(1-этил-6-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({1-метил-2-[1-(1-метилэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

2-(5-{[(3R)-3-амино-1-пиперидинил] карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-6-карбонитрила;

(3R)-1-[(2-{1-[(3-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({1-метил-2-[1-(3-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({2-[1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3R)-1-[(1-метил-2-{1-[(4-метилфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(3R)-1-{[2-(1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина;

(3R)-1-({1-метил-2-[1-(2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3R)-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(3R)-1-{[2-(5-хлор-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил] карбонил}-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[2-(метилокси)этил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[2-(6-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-[(2-{1-[4-иодфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-{[2-(1-этил-6-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3- пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(4-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

2-[2-(5-{(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1*H*-индол-1-ил]этанола;

(3*R*)-1-[(2-{1-[4-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил) карбонил]-3-пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиридин-1-ил)(2-(1-этил-6,7-диметокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(6-этокси-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ид)метанола;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ид)метанола;

(*R*)-5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-7-карбонитрила, гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-бром-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3,4-дихлорбензил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо [d]имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

1-({1-метил-2-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

1-{{2-(6-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил}-3-пиперидинамина;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина гидрохлорида;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

(3*S*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамина;

(*S*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(1*R*,5*S*)-3-{{2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина;

(*R*)-(1-(2-аминоэтил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(+/-)-*цис*-(3-амино-4-этоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

(+/-)-(*цис*)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола;

*цис*-(3-амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

*цис*-(5-амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

*cis*-(5-амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

N-(азепан-3-ил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида гидрохлорида;

(3-аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(3-аминоциклопентил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) метанона;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона, гидрохлорида;

((3*R*,4*S*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

(3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил})-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамина гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(пиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-7-карбоксамида гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида гидрохлорида;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(3-метоксипропил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*S*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-2-(2-(5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетонитрила гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

*N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(*S*)-*N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(*R*)-*N*-(1-(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)-2-хлорацетимидаמיד;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

1-{[2-(1-этил-7-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

*N*-(2-аминоэтил)-1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксамид;

1-{[2-(1-этил-5-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

1-{[2-(1-этил-4-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

(*R*)-2-(5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-*N*-(пиперидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид;

(*S*)-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанона;

*N*-(2-аминоэтил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид;

(3,4-*цис*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3,4-пиперидиндиамина;

(+/-)-((*цис*)-4-амино-2-метилпирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,7-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона дигидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-этил-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)метанона гидрохлорида;

*транс* (+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

*цис*-((+/-)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

*транс*-((+/-)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

*цис* (+/-)-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона;

(3*R*)-1-{[2-(7-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина;

2-(5-{[(3*R*)-3-амино-1-пиперидинил]карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-7-ола;

2-(5-{{(3R)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ола;

2-(5-{{(3R)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1H-индол-6-ола;

(3R)-1-{{2-(1-этил-7-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамина;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-4-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

2-(5-{{(3R)-3-амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1H-индол-7-карбонитрила;

5-амино-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-этокси-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(R)-2-((5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-7-ил)окси)ацетонитрила;

(R)-2-((5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-7-ил)окси)ацетамида;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона, *транс*-изомера;

*транс*-3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(+/-)-(3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона, *цис*-изомера;

*цис*-3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;



(+/-)-*цис*-5-амино-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил) пиперидин-3-карбоксамида;

(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

*цис*-(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

*транс*-(3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(+/-)-((*цис*)-3,5-диаминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(+/-)-((*транс*)-3-амино-5-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

(3-амино-5-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида, диастереомерной смеси;

(+/-)-*цис*-3-амино-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил) пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорида;

(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил))-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил))-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил))-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метантиона гидрохлорида;

(*цис*-(+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

(+/-)-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона;

((3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил))-1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида;

((3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

((3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола;

(*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-ил)метанола гидрохлорида;

*N*-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d] имидазол-5-карбоксамид; и

(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола.

Согласно одному варианту соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

(3*R*)-1-[2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил]пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-{1-метил-2-[1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-{1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил)пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил]пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3*R*)-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3*S*,4*R*)-3-амино-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-4-ола; и

(3*S*,4*R*)-3-амино-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-4-ола;

и их солей.

Согласно одному варианту соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

(3R)-1-[2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил]пиперидин-3-амина;

(3R)-1-{1-метил-2-[1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3R)-1-{1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина;

(3R)-1-(1-метил-2-{1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-индол-2-ил}-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил)пиперидин-3-амина гидрохлорида;

(3R)-1-[2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил] пиперидин-3-амина гидрохлорида;

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина гидрохлорида;

(3R)-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-3-амина гидрохлорида;

(3S,4R)-3-амино-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-4-ола; и

(3S,4R)-3-амино-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил}пиперидин-4-ола гидрохлорида.

#### Термины и определения

Соединения Формулы (I) и их соли далее в данной заявке именуются ‘Соединения по изобретению’ (‘Заявленные соединения’).

‘Алкил’ относится к насыщенной углеводородной цепи, содержащей указанное число углеродных атомов. Например, C<sub>1-6</sub>алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, например, от 1 до 3 атомов углерода. Например, C<sub>2-6</sub>алкил относится к алкильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, например, 2-3 атома углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвлёнными. Типичные разветвлённые алкильные группы содержат одну, две или три боковых цепи (разветвления). ‘Алкил’ включает метил, этил, изопропил и изобутил.

‘Циклоалкил’ относится к насыщенному углеводородному циклу, содержащему указанное число атомов, составляющих цикл. Например, C<sub>3-6</sub>циклоалкил относится к

циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 6 атомов, например, 3 атома. 'Циклоалкил' включает циклопропил.

'Энантиомерный избыток' (ee) означает избыток одного энантиомера по сравнению с другим, выраженный в процентах. В рацемической модификации, поскольку оба энантиомера присутствуют в равных количествах, энантиомерный избыток равен нулю (0 % ee). Однако если продукт обогащён одним энантиомером таким образом, что этот энантиомер составляет 95 % продукта, тогда энантиомерный избыток составляет 90 % ee (количество преобладающего энантиомера, 95 %, минус количество другого энантиомера, 5 %).

'Энантиомерно обогащённый' относится к продуктам, энантиомерный избыток (ee) которых больше нуля. Например, 'энантиомерно обогащённый' относится к продуктам, энантиомерный избыток которых составляет более 50 % ee, более 75 % ee и более 90 % ee.

'Энантиомерно чистый' относится к продуктам, энантиомерный избыток которых составляет 99 % или более.

'Период полужизни' (или 'полупериод') относится ко времени, необходимому для превращения половины количества вещества в другое, химически отличное, вещество *in vitro* или *in vivo*.

'Галоген' относится к галоген-радикалу, например, фтору, хлору, бром или иоду.

'Галогеналкил' относится к алкильной группе по определению выше, в которой по меньшей мере один из атомов водорода замещён на галоген-радикал. 'C<sub>1-6</sub>-галогеналкил' относится к C<sub>1-6</sub>-алкильной группе, в которой по меньшей мере один из водородных атомов замещён на галоген-радикал. Примером 'галогеналкила' является трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

'Гетероциклический' и 'гетероциклил' относятся к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим алифатическим кольцам, содержащим 5, 6 или 7 циклических атомов, включающим 1 или 2 гетероатома, или к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим алифатическим системам, содержащим 5, 6 или 7 циклических атомов, включающим 1 или 2 гетероатома. Согласно некоторым вариантам 'гетероциклильные' группы являются насыщенными. Согласно другим вариантам 'гетероциклильные' группы являются ненасыщенными. 'Гетероциклильные' группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. 'Гетероциклильные' группы могут быть замещены одним или более заместителей по определению в настоящей заявке. 'Гетероциклил' включает пиперидинил, тетрагидропиранил, азепинил, оксазепинил, азабицикло[3.1.0]гексанил или азабицикло[4.1.0]гептанил.

‘Гетероарил’ относится к ароматическим циклам, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, входящих в состав цикла. ‘Гетероарильные’ группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. ‘Гетероарильные’ группы могут быть замещены одним или более заместителей по определению в данной заявке. ‘Гетероарильные’ циклы содержат 5 или 6 атомов, составляющих цикл. ‘Гетероарил’ включает пиридинил и пиразолил.

‘Гетероатом’ относится к атому азота, серы или кислорода, например, к атому азота или к атому кислорода.

Выражение ‘атомы, входящие в состав’ относится к атому или к атомам, которые образуют цепь или цикл. Если в составе цепи или цикла содержится более одного атома, то каждый такой атом ковалентно связан с соседним атомом в составе цепи или цикла. Атомы, которые образуют замещающую группу, не являются атомами, входящими в состав цепи или цикла.

‘Замещённый’ по отношению к группе, указывает на то, что замещён атом водорода, связанный с атомом, входящим в состав группы. Следует иметь в виду, что термин ‘замещённый’ подразумевает условие, что такое замещение находится в соответствии с разрешённой валентностью замещённого атома и заместителя и что такое замещение даёт в результате устойчивое соединение (т.е. такое, которое не претерпевает самопроизвольное превращение, например, перегруппировку, циклизацию или элиминирование). Согласно некоторым вариантам один атом может иметь более одного заместителя при условии, что такое замещение находится в соответствии с разрешённой валентностью атома. Подходящие заместители определяются в данном описании для каждой замещённой или необязательно замещённой группы.

‘Фармацевтически приемлемый’ относится к тем соединениям, продуктам, композициям или лекарственным формам, которые, по результатам тщательной медицинской оценки, пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточных токсичности, раздражения или других проблем или осложнений, соизмеримых с логически обоснованным соотношением польза/риск.

Следует иметь в виду, что по всему последующему описанию и в формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, подразумевается, что слово ‘содержать’ и его производные, такие как ‘содержит’ и ‘содержащий’, включает заявляемое целое число, или стадию, или группу целых чисел, но не исключает любое другое целое число или стадию или группу целых чисел или стадий.

В контексте настоящей заявки символы и условные обозначения, применяемые в данных процессах, схемах и примерах, соответствуют символам и обозначениям,

применяемым в современной научной литературе, например, в *Journal of the American Chemical Society*. Если не указано иное, все исходные вещества получали от производителей и использовали без дополнительной очистки. Конкретно, нижеприведённые сокращения могут применяться в примерах и по всему описанию:

#### Сокращения

AcOH	уксусная кислота
BH <sub>3</sub> -THF	комплекс боран–тетрагидрофуран
Boc / Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Boc <sub>2</sub> O	ди- <i>трет</i> -бутил дикарбонат
nBuLi	н-бутиллитий
BuOH	бутанол
Bz	бензил
Cbz	карбобензил
cHex	циклогексан
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезия
CV	объём колонок
DCM / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
Диоксан	1,4-диоксан
DIPEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMSO	диметилсульфоксид
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
Et <sub>3</sub> N	Триэтиламин
Эфир	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
GC	Газовая хроматография
h.	Часы
	НАТУо-(7-Азабензотриазол-1-ил)- <i>N, N, N'</i> , <i>N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропиловый спирт
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат калия
KOH	Гидроксид калия
LiCl	Хлорид лития
LiOH	Гидроксид лития

LCMS или LC/MS	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MDAP	Автоматическая препаративная хроматография по массе
MeOH	Метанол
MeNH <sub>2</sub>	Метиламин
мин.	Минуты
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Сульфат натрия
NaHCO <sub>3</sub>	Бикарбонат натрия
NH <sub>4</sub> Cl	Хлорид аммония
NMP	1-Метил-2-пирролидинон
Палладий тетракис	палладия тетракистрифенилфосфин
Pd/C	Палладий на угле
PE	Петролейный эфир
PTSA	<i>n</i> -Толуолсульфокислота
rb	круглодонная (колба)
r.t / rt.	Комнатная температура
Rt	Время удерживания
SNAP	Картридж для флэш-хроматографа Biotage™
SPE	Твердофазная экстракция
SP4	Система флэш-очистки Biotage™
TFA	Трифторуксусная кислота
TFAA	Трифторуксусный ангидрид
THF / thf	Тetraгидрофуран
TLC / tlc	Тонкослойная хроматография
TMEDA	Тетраметилэтилендиамин

В объём ‘соединений по изобретению’ включены все сольваты (включая гидраты), комплексы, полиморфные модификации (полиморфы), пролекарства, радиоактивно меченные производные и стереоизомеры соединений формулы (I) и их солей.

Соединения по изобретению могут существовать в твёрдой или в жидкой форме. В твёрдом состоянии соединения по изобретению могут находиться в кристаллическом или не в кристаллическом виде или в виде их смеси. Специалисту в данной области техники понятно, что в случае соединений по изобретению, которые находятся в кристаллическом виде, фармацевтически приемлемые сольваты могут образовываться, когда молекулы растворителя включаются в кристаллическую решётку в процессе кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, изопропиловый

спирт, N,N-диметилсульфоксид (DMSO), уксусную кислоту, этаноламин и этилацетат, или они могут включать воду в качестве растворителя, который встраивается в кристаллическую решётку. Сольваты, в которых вода является растворителем, включённым в кристаллическую решётку, обычно называют 'гидратами'. Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие различные количества воды. Данное изобретение включает все такие сольваты.

Должно быть понятно также, что некоторые соединения по изобретению, которые существуют в кристаллическом виде, включая их различные сольваты, могут проявлять полиморфизм (т.е. способность существовать в виде различных кристаллических структур). Эти различные кристаллические формы обычно известны как 'полиморфы'. Данное изобретение включает такие полиморфы. Полиморфы имеют один и тот же химический состав, но отличаются упаковкой, геометрической структурой и другими свойствами, описывающими кристаллическое твёрдое состояние. Следовательно, полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твёрдость, способность к деформации, устойчивость и растворимость. Полиморфы обычно имеют разные температуры плавления, ИК (IR) спектры и разные картины рентгеновской порошковой дифракции, которые можно использовать для идентификации. Следует принимать во внимание, что различные полиморфы могут образоваться, например, за счёт изменения или корректирования условий реакции или реагентов, применяемых для получения соединения. Например, изменение температуры, давления или растворителя может в результате привести к полиморфам. Также один полиморф при определённых условиях может самопроизвольно превращаться в другой полиморф.

Изобретение включает также изотопно меченные соединения, которые идентичны соединениям формулы (I), и их соли, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые можно вводить в состав соединений по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фтора, например, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ .

Соединения формулы (I) имеют один или более асимметрических центров (также называемых хиральными центрами) и, следовательно, могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных форм или их смесей. Хиральные центры, например, хиральные атомы углерода, могут также находиться в заместителе, таком как алкильная группа. В случаях, когда стереохимия хирального центра в формуле (I) или в химической структуре, показанной в настоящей заявке, не указана, предполагается, что структура охватывает любой стереоизомер и все



смеси стереоизомеров. Вследствие этого соединения формулы (I), содержащие один или более хиральных центров, можно использовать в качестве рацемических модификаций, включающих рацемические смеси и рацематы, энантимерно обогащённых смесей или в качестве энантимерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

Индивидуальные стереоизомеры соединения формулы (I), которые имеют один или более асимметрических центров, можно разделять (разрешать) методами, известными специалистам в данной области техники. Например, такое разделение можно осуществлять (1) с помощью образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) селективной реакцией с реагентом, специфическим к стереоизомеру, например, ферментативным окислением или восстановлением; или (3) газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральных условиях, например, на хиральном носителе, таком как силикагель со связанным с ним хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Следует принимать во внимание, что в тех случаях, когда нужный стереоизомер превращается в другую химическую частицу в процессе осуществления одного из вышеописанных способов разделения, для высвобождения нужной формы требуется дополнительная стадия. Или же конкретные стереоизомеры можно синтезировать асимметрическим синтезом с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или посредством перевода одного энантиомера в другой в процессе асимметрического превращения.

Следует понимать, что приведённые в настоящей заявке ссылки на соединения формулы (I) и их соли включают соединения формулы (I) в виде свободных оснований, или их солей, например, их фармацевтически приемлемых солей. Так, согласно одному варианту данное изобретение относится к соединениям формулы (I) в виде свободного основания. Согласно другому варианту данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям. Согласно другому варианту данное изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям.

Специалистам должно быть ясно, что фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) можно получать. На самом деле, согласно некоторым вариантам изобретения фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) могут быть предпочтительны по сравнению с соответствующим свободным основанием, так как такие соли сообщают молекуле повышенную устойчивость и растворимость, тем самым способствуя приготовлению лекарственной формы. Поэтому данное изобретение относится также к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям.

В контексте данной заявки термин 'фармацевтически приемлемые соли' относится к солям, которые сохраняют нужную биологическую активность заявленного соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Эти фармацевтически приемлемые соли можно получать *in situ* в процессе последней операции выделения и очистки соединения, или отдельно, реакцией очищенного соединения в виде свободного основания с соответствующей кислотой.

Соли и сольваты, содержащие не являющиеся фармацевтически приемлемыми противоионы или ассоциированные растворители, входят в объём настоящего изобретения, например, для использования в качестве интермедиатов при получении других соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей. Так, согласно одному варианту данное изобретение охватывает соединения формулы (I) и его соли.

Соединения формулы (I) содержат основную функциональную группу и, следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли при обработке подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают фармацевтически приемлемые неорганические кислоты и фармацевтически приемлемые органические кислоты. Типичные фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли включают гидрохлорид, гидробромид, нитрат, метилнитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, салицилат, *n*-аминосалицилат, гликолат, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, *o*-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, нафтоат, гидроксинафтоат, манделат (соль миндальной кислоты), таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), *n*-аминобензолсульфонат, *n*-толуолсульфонат (тозилат) и нафталин-2-сульфонат.

#### Получение соединений

Соединения по изобретению можно получать различными способами, включая стандартные химические методы. Если не указано иное, любое ранее определённое переменное по-прежнему имеет значение по определению выше. Типичные общие методы синтеза представлены на нижеприведённых схемах и легко могут быть адаптированы для получения других соединений по изобретению. Получение конкретных соединений по изобретению описано в разделе Примеры.

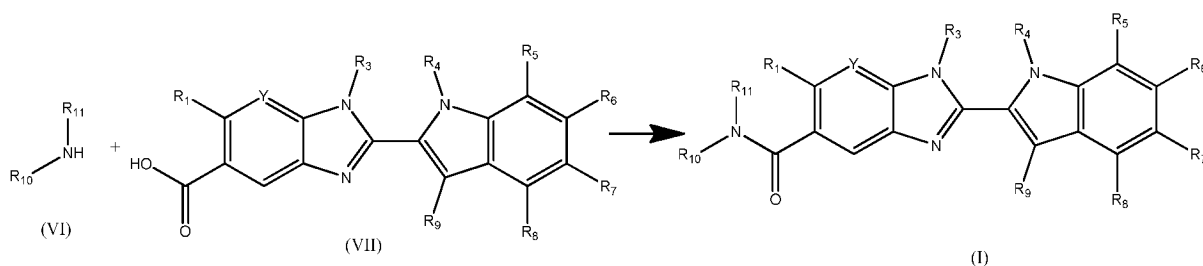


## Схема 2

Соответственно, в другом аспекте предусматривается способ получения соединения формулы (I) по реакции конденсации соединения формулы (IV) с соединением формулы (V), где Y, X, R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub> имеют значение по определению выше в данном описании, а затем, при необходимости, получение соли образовавшегося при этом соединения.

Например, к раствору соединения формулы (IV) в подходящем растворителе, например, в этаноле, добавляют гидросульфит натрия в подходящем растворителе, например, в смеси этанол/вода, и соединение формулы (V) и реакционную смесь перемешивают при подходящей температуре, например, при повышенной температуре, например, при 85 °С, в течение достаточного периода времени, например, в течение ночи. Реакционную смесь подвергают стандартной обработке и очистке, получая соединение формулы (I).

Или же соединения формулы (I), где X обозначает O, можно получать конденсацией амина формулы (VI) с карбоновой кислотой формулы (VII) в соответствии со Схемой 3.



## Схема 3

Соединения формулы (I), где X обозначает S, можно получать из соответствующего амида (соединение формулы (I), где X обозначает O) по Схеме 10.

Соответственно, ещё в одном аспекте предусматривается способ получения соединения формулы (I) конденсацией амина формулы (VI) с карбоновой кислотой формулы (VII), где Y, X, R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub> имеют значение по определению выше в данном описании, а затем, при необходимости, получение соли образовавшегося при этом соединения.

Например, к раствору соединения формулы (VII) в подходящем растворителе, например, в N,N-диметилформамиде, добавляют конденсирующий агент для образования пептидной связи, например, o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), и соответствующее основание, например,

диизопропилэтиламин (DIPEA), с последующим добавлением соединения формулы (VI), и реакционную смесь перемешивают при соответствующей температуре, например, при комнатной температуре, в течение достаточного периода времени, например, в течение 1-3 часов.

Соединение формулы (II) можно получать из сложного эфира (XIII) обработкой сложного эфира амином (IX) с образованием сложного эфира (X) и последующей обработкой сложного эфира (X) амином (VI) с образованием нитросоединения (IV), и восстановление нитросоединения (IV) с образованием (II), согласно Схеме 4.

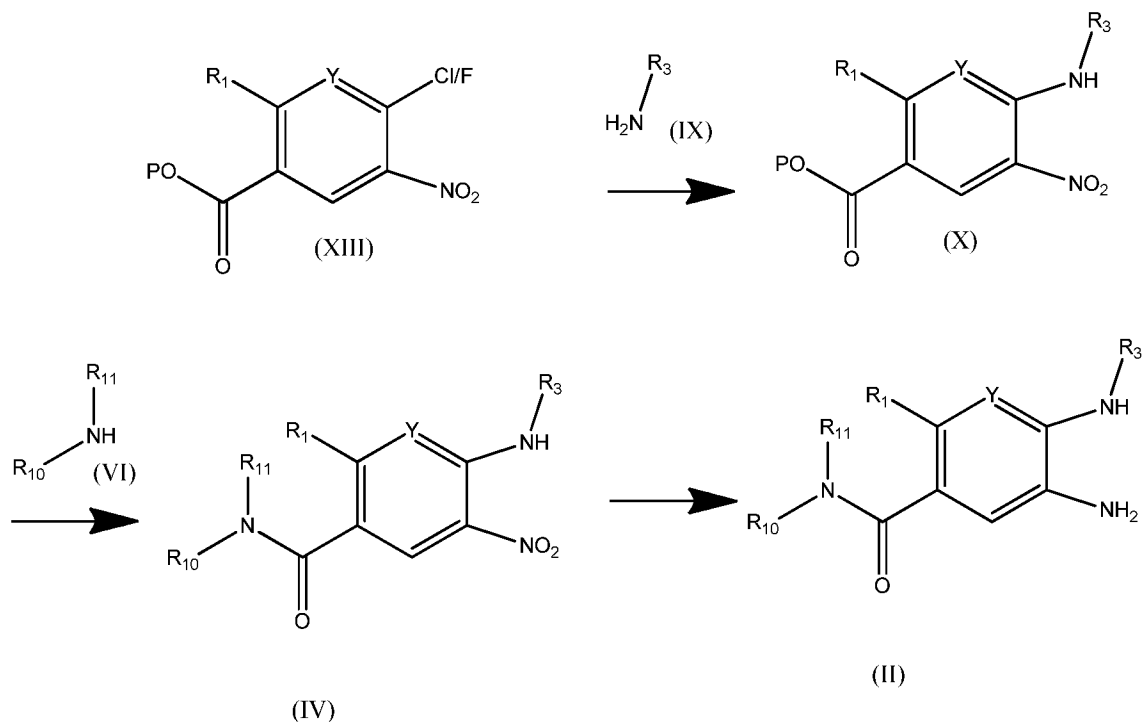


Схема 4

Например, соединение формулы (XIII) растворяют в соответствующем растворителе, например, в DMF, и к этому раствору добавляют амин (IX). Реакционную смесь перемешивают при надлежащей температуре, например, при повышенной температуре, например, при 80 °С, в течение достаточного периода времени, например, в течение 3 ч. Соединение формулы (X) выделяют стандартными методами очистки. Нитросоединение (X) растворяют в подходящем растворителе, например, в THF, и омыляют, например, используя гидроксид лития, после очистки стандартными методами получают свободную кислоту. Свободную кислоту и соответствующий конденсирующий агент для образования пептидной связи, например, HATU, растворяют в подходящем растворителе, например, в DMF, и обрабатывают соответствующим третичным амином, например, DIPEA, с последующим добавлением амина (VI). Смесь перемешивают при подходящей температуре, например, при комнатной температуре, в течение достаточного

периода времени, например, в течение 1.5 ч. Карбамат (VI) выделяют стандартными методами очистки. Карбамат (VI) в подходящем растворителе, например, в этаноле, помещают в продутую колбу для гидрирования, содержащую соответствующий катализатор гидрирования, например, палладий на активированном угле, и перемешивают в атмосфере водорода в течение достаточного периода времени, например, в течение 44 ч. Катализатор отфильтровывают и стандартными методами очистки получают диамин (II).

Амины формулы (IX) являются коммерчески доступными (например, в компании Sigma Aldrich).

Соединения формулы (III), где  $R_4$  отличен от H, можно получать из карбоновой кислоты (XI) (соединение формулы (III), где  $R_4$  обозначает H), защищая карбоксильную группу посредством образования сложного эфира (XII), с последующим алкилированием, получая защищённый сложный эфир (XIII), а затем после омыления получают карбоновую кислоту (III), в соответствии со Схемой 5.

Карбоновые кислоты (XI) являются коммерчески доступными. Некоторые сложные эфиры формулы (XII) являются коммерчески доступными.

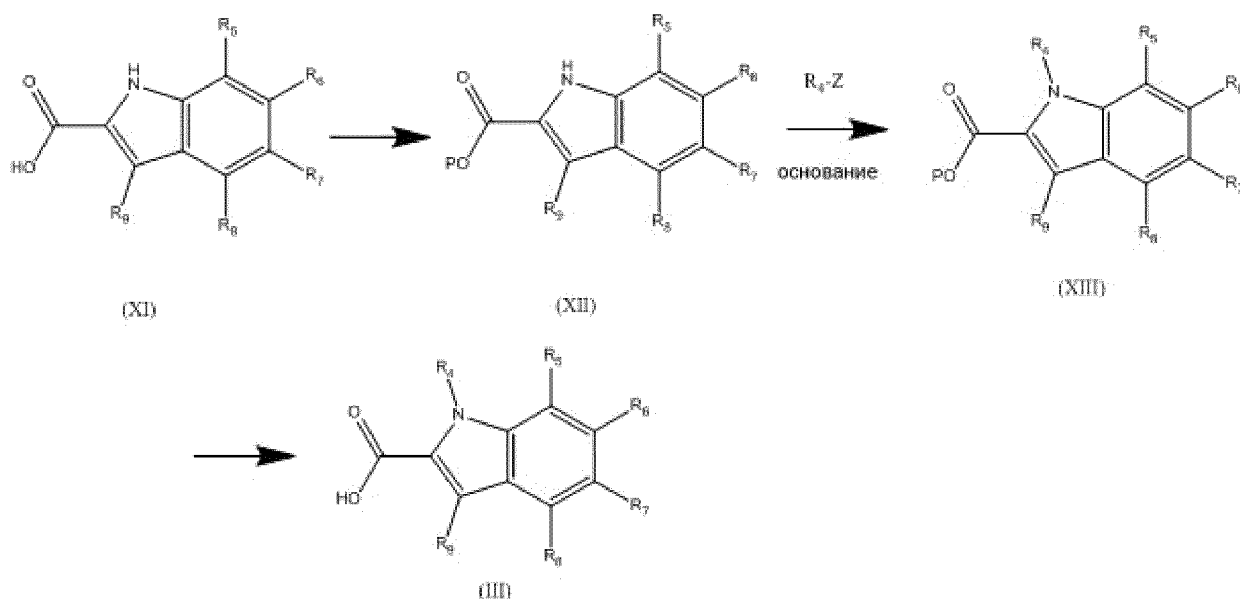


Схема 5

Например, соединение формулы (XII) в подходящем растворителе, например, в DMF, обрабатывают основанием, например, гидридом натрия, при соответствующей температуре, например, при  $0^\circ\text{C}$ , в течение определённого периода времени, например, в течение 1 ч. Добавляют соответствующий алкилирующий агент  $R_4-Z$ , например, иодистый этил, и смесь перемешивают при определённой температуре, например, при  $0^\circ\text{C}$ , в течение соответствующего периода времени, например, в течение 2 дней. N-алкилированный сложный эфир (XIII) выделяют стандартными методами очистки.

Сложный эфир (XIII) растворяют в подходящем растворителе, например, в смеси вода/метанол/THF, добавляют основание, например, гидроксида лития моногидрат, и смесь перемешивают при соответствующей температуре, например, при комнатной температуре, в течение определённого периода времени, например, в течение ночи. Карбоновую кислоту (III) получают стандартными методами очистки.

Соединения формулы (VIII) можно получать из соответствующей карбоновой кислоты (XIV) нитрованием карбоновой кислоты с образованием нитросоединения (XV) с последующей этерификацией с образованием (VIII), согласно Схеме 6.

Карбоновые кислоты формулы (XIV), и многие кислоты формулы (XV), и сложные эфиры формулы (VIII) являются коммерчески доступными.

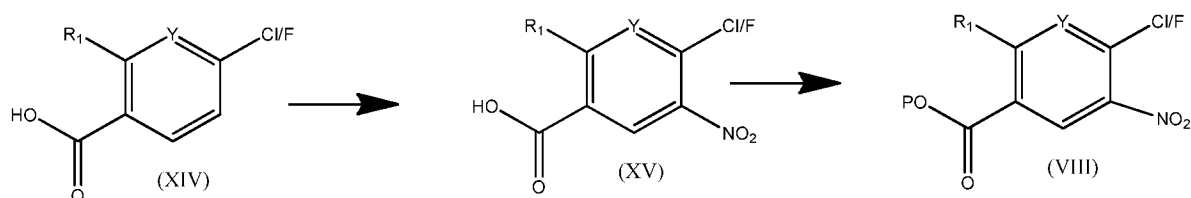
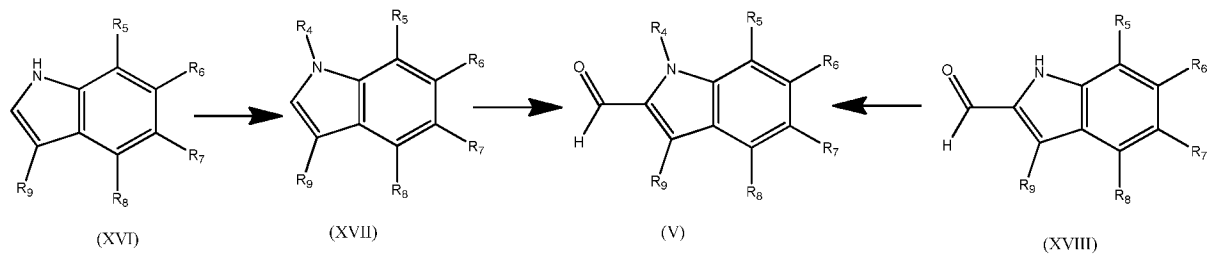


Схема 6

Например, соединение формулы (XIV) обрабатывают серной кислотой при соответствующей температуре, например, при  $-20^{\circ}\text{C}$ , и добавляют дымящую азотную кислоту и смесь оставляют нагреваться до соответствующей температуры, например, до комнатной температуры, в течение надлежащего периода времени, например, в течение 2 часов. Стандартная обработка даёт нитрозамещённую карбоновую кислоту (XV). Соединение (XV) растворяют в соответствующем протонном растворителе, например, в метаноле, и обрабатывают кислотой, например, соляной кислотой, при надлежащей температуре, например, при повышенной температуре, например, при  $80^{\circ}\text{C}$ , в течение определённого периода времени, например, в течение ночи. После подкисления и стандартной обработки получают сложный эфир (VIII).

Альдегиды формулы (V) можно получать из индола формулы (XVI) в соответствии со Схемой 7. Альдегиды формулы (V) можно также получать алкилированием коммерческих альдегидов формулы (XVIII).

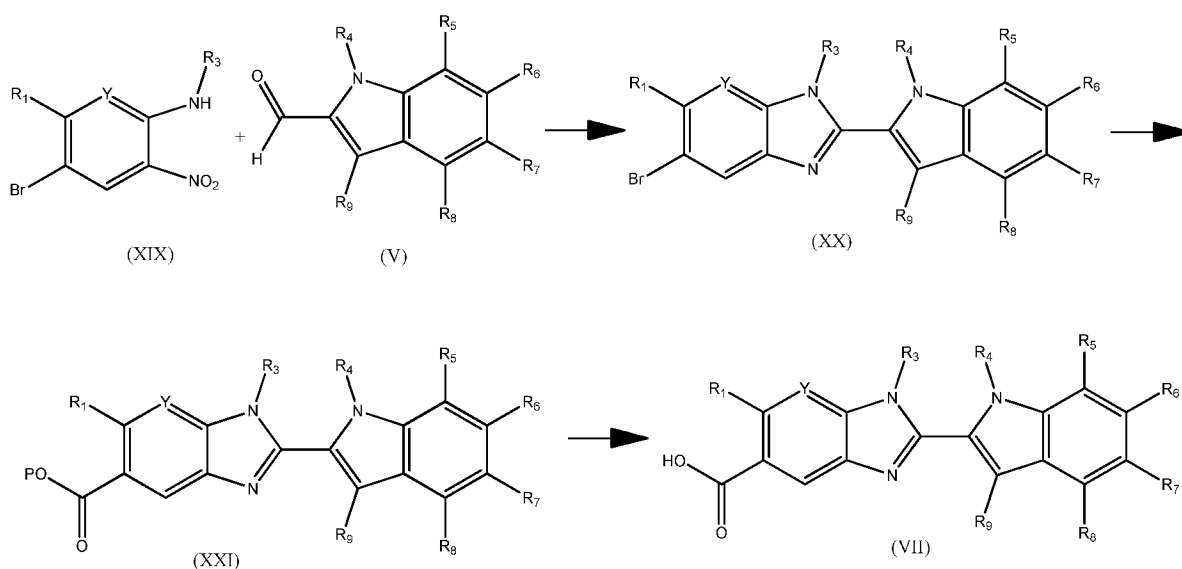


### Схема 7

Например, соединение формулы (XVI) растворяют в соответствующем растворителе, например, в DMF, и обрабатывают подходящим основанием, например, гидридом натрия, при соответствующей температуре, например, при комнатной температуре, в течение определённого периода времени, например, в течение 2 минут. Затем смесь обрабатывают соответствующим алкилирующим агентом, например, иодистым этилом, при надлежащей температуре, например, при комнатной температуре, в течение соответствующего периода времени, например, в течение 4.5 ч. Стандартной обработкой получают индол формулы (XVII). Индол (XVII) растворяют в подходящем растворителе, например, в безводном THF, при соответствующей температуре, например, при 0 ° С. Затем добавляют соответствующее основание, например, н-бутиллитий в гексане, в течение 10 минут, при надлежащей температуре, например, при 0 ° С. Реакционную смесь перемешивают в течение соответствующего периода времени, например, в течение 1.5 ч, при соответствующей температуре, например, при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают до определённой температуры, например, до -78 ° С, добавляют DMF и реакционную смесь перемешивают ещё в течение некоторого времени, например, в течение 2.5 часов. Реакцию “гасят”, добавляя соответствующий реагент, например, раствор гидрокарбоната натрия. Альдегид формулы (V) можно получать, используя стандартные методы очистки.

Карбоновую кислоту (VII) можно получать из соответствующего галогензамещённого индола формулы (XX), который можно получать по реакции альдегида формулы (V) с бромированным соединением формулы (XIX), согласно Схеме 8.





### Схема 8

Например, раствор дитионата натрия в соответствующем растворителе, например, в воде, помещают в сосуд для микроволнового нагрева и добавляют раствор нитросоединения формулы (XIX) и альдегид формулы (V) в подходящем растворителе, например, в этаноле. Реакционный сосуд герметизируют и подвергают микроволновому нагреву при соответствующей температуре, например, при 100 ° С, в течение соответствующего периода времени, например, в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляют соответствующий растворитель, например, DCM, и стандартными методами очистки получают индольное соединение формулы (XX).

Индольное соединение формулы (XX), подходящее соединение, предоставляющее защитную группу для кислоты, например, метанол, соответствующее основание, например, DIPEA, и подходящий нуклеофильный катализатор, например, DMAP, и соответствующий катализатор, например, гексакарбонил молибдена и ацетокси(2-(ди-о-толил-фосфино)бензил палладий, растворяют в подходящем растворителе, например, в 1,4-диоксане, в сосуде для микроволнового нагрева. Сосуд герметизируют и подвергают СВЧ-нагреву при соответствующей температуре, например, при 180 ° С, в течение надлежащего периода времени, например, в течение 3 часов, а затем оставляют охлаждаться. Стандартными методами очистки получают сложный эфир формулы (XXI).

К раствору сложного эфира формулы (XXI) в подходящем растворителе, например, в смеси THF/вода, добавляют соответствующее основание, например, гидроксид лития, и смесь перемешивают в течение определённого периода времени, например, в течение 68 ч, при соответствующей температуре, например, при комнатной температуре. Реакционную

смесь фильтруют, а затем подкисляют подходящей кислотой, например, соляной кислотой. Стандартная обработка даёт карбоновую кислоту формулы (VII).

Или же производные карбоновой кислоты формулы (VII) можно получать по реакции конденсации нитросоединения (X) с альдегидом (V) с образованием сложного эфира (XXI), последующим омылением сложного эфира (XXI) с образованием производного карбоновой кислоты (VII), в соответствии со Схемой 9.

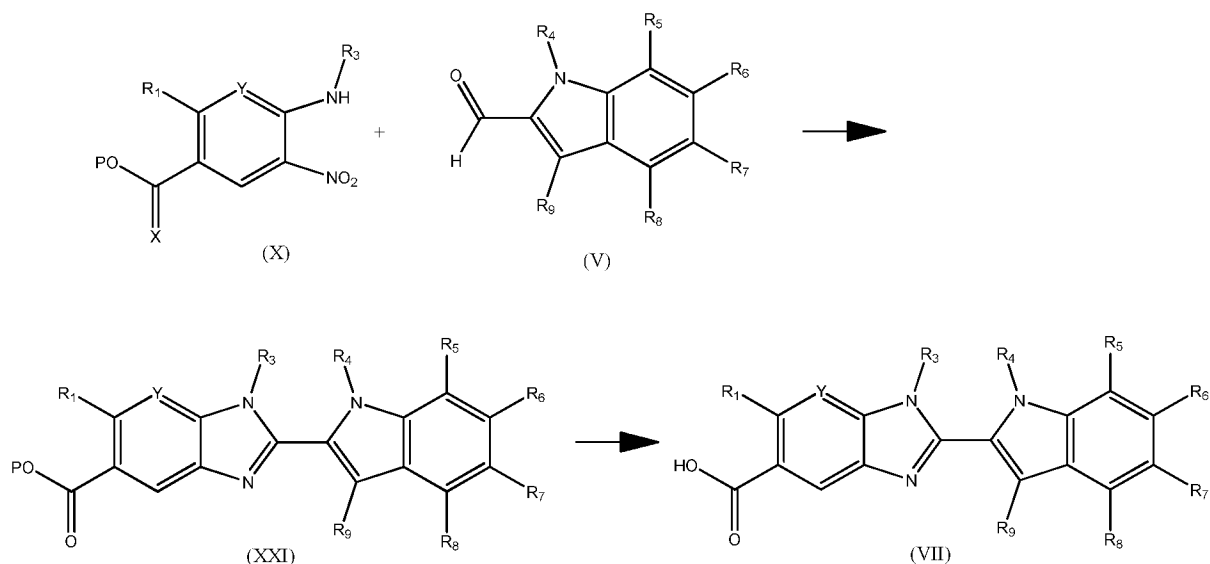
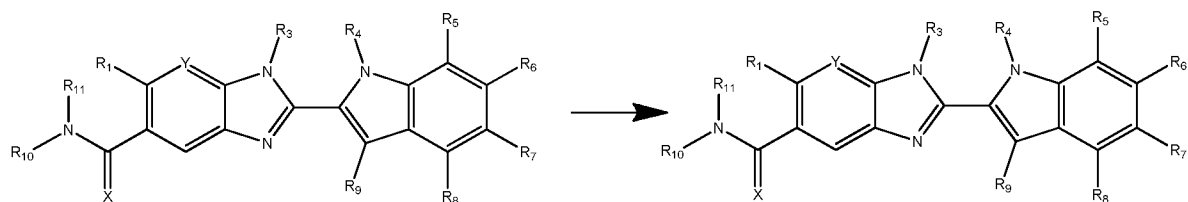


Схема 9

Соединения формулы (I), где X обозначает S, можно получать из соответствующего амида (соединения формулы (I), где X обозначает O) по Схеме 10, обработкой реагентом Лавессона и ацетонитрилом в соответствующем растворителе, например, в диметоксиэтаноле, при надлежащей температуре, например, при кипении, в течение соответствующего периода времени, например, в течение 1 ч. Стандартная очистка даёт тиаамид (соединение формулы (I), где X обозначает S).



(I), X=O

(I), X=S

Схема 10

Соответственно, в другом аспекте предусматривается способ получения соединения формулы (I), где X обозначает S, обработкой соединения формулы (I), где X

обозначает O и где Y, R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>-R<sub>11</sub> имеют значение по определению, приведённому выше в данном описании, реагентом Лавессона, а затем, при необходимости, получение соли полученного при этом соединения.

Примеры других защитных групп, которые можно применять в синтетических методах, описанных в настоящей заявке, и методы их снятия (удаления) приводятся в книге *T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006*, которая включена в настоящее изобретение посредством отсылки в той степени, в которой она относится к таким методам.

В любых описанных выше реакциях или способах можно применять традиционные методы нагревания и охлаждения, например, масляные бани с регулируемой температурой или нагревательные блоки с регулируемой температурой, и охлаждающие бани, содержащие смесь льда и соли или сухой лёд и ацетон, соответственно. Могут применяться обычные методы выделения, например, экстракция из водных или неводных растворителей или экстракция водными или неводными растворителями. Могут применяться обычные методы сушки органических растворителей, растворов или вытяжек (экстрактов), например, такие как встряхивание с безводным сульфатом магния или с безводным сульфатом натрия, или пропускание через гидрофобный стеклянный фильтр (гидрофобную фритту). При необходимости могут применяться обычные методы очистки, например, кристаллизация и хроматография, например, хроматография на силикагеле или обращённо-фазовая хроматография. Кристаллизацию можно осуществлять с использованием обычных растворителей, таких как этилацетат, метанол, этанол или бутанол или их смеси с водой. Следует принимать во внимание, что конкретное время и конкретные температуры реакции обычно могут определяться методами контроля за протеканием реакции, например, тонкослойной хроматографией и LC-MS.

В случаях, когда можно получать индивидуальные изомерные формы соединений по изобретению, их получают в виде индивидуальных изомеров с применением обычных методов, например, таких как фракционная кристаллизация диастереомерных производных или хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография (хиральная HPLC (ВЭЖХ)).

Абсолютную стереохимию соединений можно определять традиционными методами анализа, например, такими как рентгеновская кристаллография или VCD (колебательный (вибрационный) круговой дихроизм, ККД).

#### Способы применения

Соединения по изобретению являются ингибиторами PAD4. Соединения, которые ингибируют PAD4, могут применяться при лечении различных заболеваний, например, ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки и псориаза.

Способы лечения по изобретению включают введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту, нуждающемуся в этом. Отдельные варианты изобретения включают способы лечения любого из вышеуказанных заболеваний посредством введения безопасного и эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту, нуждающемуся в этом.

В контексте настоящей заявки 'лечить' по отношению к заболеванию означает: (1) уменьшить интенсивность заболевания или одного или более его биологических проявлений или предупредить заболевание или одно или более его биологических проявлений, (2) повлиять на (a). одну или более стадий каскада биологических реакций, который приводит к заболеванию или обуславливает заболевание, или (b). одно или более биологических проявлений заболевания, (3) облегчить один или более симптомов и эффектов, ассоциированных с заболеванием, или (4) замедлить прогрессирование заболевания или одного или более биологических проявлений заболевания.

Как указано выше 'лечение', 'терапия' включает предупреждение заболевания. (Специалистам) должно быть ясно, что 'предупреждение' не является абсолютным термином. В медицине 'предупреждение' относится к профилактическому введению лекарства с целью значительно уменьшить вероятность или степень тяжести заболевания или его биологического проявления, или отложить начало такого заболевания или его биологического проявления.

В контексте настоящей заявки 'безопасное и эффективное количество', по отношению к соединению формулы (I), или к его фармацевтически приемлемой соли, или к другому фармацевтически активному агенту, означает количество соединения, достаточное для лечения патологического состояния пациента, но достаточно низкое для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (с разумным соотношением польза/риск) по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Безопасное и эффективное количество соединения меняется в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, принимается во внимание активность, эффективность и период полужизни соединения); выбранного пути введения; заболевания, подлежащего лечению; возраста, габаритов, веса (массы) и физического состояния пациента, подлежащего

лечению, анамнеза пациента, подлежащего лечению; продолжительности лечения; характера сопутствующего лечения; желательного терапевтического эффекта; и подобных факторов, но, тем не менее, согласно обычной практике может определяться специалистом в данной области техники.

В контексте настоящей заявки 'пациент' относится к человеку (включая взрослых и детей) или к другому животному. Согласно одному варианту 'пациент' относится к человеку.

Соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить любым подходящим путём введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, трансдермальное введение и ректальное введение. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального или трансдермального, и обычно осуществляется с помощью инъекции или инфузии (вливания). Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Местное (топическое) введение включает нанесение на кожу, а также внутриглазное, ушное, интравагинальное, ингаляционное и интраназальное введение. Ингаляция относится к введению в лёгкие пациента либо посредством вдыхания через рот, либо через носовые проходы. Согласно одному варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить перорально. Согласно другому варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить местно. Согласно другому варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить с помощью ингаляции. Согласно ещё одному варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить интраназально.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в соответствии со схемой дозирования (схемой приёма), по которой несколько доз вводят с различными интервалами в течение данного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки. Согласно одному варианту дозу вводят дважды в день. Дозы можно вводить до достижения желаемого терапевтического эффекта или в течение неопределённого периода времени для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Соответствующие схемы дозирования соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, таких как всасывание (абсорбция), распределение и период полужизни, которые может определить специалист в данной области техники. Также подходящие схемы дозирования, включая продолжительность соблюдения таких схем для соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, зависят от заболевания, подлежащего лечению, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, анамнеза пациента, подлежащего лечению, характера сопутствующего лечения, желаемого терапевтического эффекта и тому подобных факторов, находящихся в пределах знаний и компетенции специалиста в данной области. Также этим специалистам понятно, что подходящие схемы дозирования могут требовать корректировки с учётом реакции отдельного пациента на схему дозирования или со временем, в силу того, что отдельному пациенту необходимо изменение (схемы).

Типичные суточные дозы могут меняться в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Типичные суточные дозы для перорального введения колеблются в пределах от 0.1 мг до 10 мг на кг общей массы тела, например, от 1 мг до 5 мг на кг общей массы тела. Например, суточные дозы для перорального введения могут составлять от 5 мг до 1 г для пациента, как например, от 5 мг до 500 мг для пациента или от 5 мг до 250 мг.

Также соединения формулы (I) можно вводить в виде пролекарств. В контексте данной заявки 'пролекарство' соединения формулы (I) означает функциональное производное данного соединения, которое при введении его пациенту в конечном счёте высвобождает соединение формулы (I) *in vivo*. Введение соединения формулы (I) в виде пролекарства позволяет специалисту в данной области техники осуществить одно из нижеприведённых действий: (a) модифицировать начало действия соединения *in vivo*; (b) модифицировать продолжительность действия соединения *in vivo*; (c) модифицировать транспорт (перенос) или распределение соединения *in vivo*; (d) модифицировать растворимость соединения *in vivo*; и (e) устранить побочный эффект или другую проблему, которые встречаются в случае данного соединения. Типичные функциональные производные, применяемые для получения пролекарств, включают модификации соединения, способные расщепляться *in vivo* химическими или ферментативными методами. Такие модификации, которые включают получение фосфатов, амидов, сложных эфиров, сложных тиоэфиров, карбонатов и карбаматов, хорошо известны специалистам в данной области техники.

В связи с этим в данном изобретении предусматривается способ лечения заболевания, опосредованного PAD4 активностью, включающий введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту, нуждающемуся в этом.

Согласно одному варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, васкулита, системной красной

волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки и псориаза. Согласно другому варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, представляет собой ревматоидный артрит. Согласно ещё одному варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, представляет собой системную волчанку. Согласно ещё одному варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, представляет собой васкулит. Согласно ещё одному варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, представляет собой кожную форму красной волчанки. Согласно ещё одному варианту заболевание, опосредованное PAD4 активностью, представляет собой псориаз.

Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки или псориаза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения системной волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения васкулита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения кожной формы красной волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту в изобретении предусматривается способ лечения псориаза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному варианту в изобретении предусматривается соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении заболевания,





формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для применения при лечении псориаза. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболевания, опосредованного PAD4 активностью, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки или псориаза, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики ревматоидного артрита, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики системной волчанки, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики васкулита, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики кожной формы красной волчанки, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту в изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для лечения или профилактики псориаза, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

#### Композиции

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обычно, но необязательно, готовят в виде композиций перед введением пациенту. Соответственно, в другом аспекте предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения или профилактики заболевания, опосредованного PAD4 активностью, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции по изобретению можно получать и упаковывать в виде нерасфасованной лекарственной формы, из которой можно извлечь безопасное и эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли, а затем дать пациенту, например, в виде порошков или сиропов. Или же фармацевтические композиции по изобретению можно приготовить и упаковать в виде единичной стандартной лекарственной формы, где каждый физически дискретный компонент содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Приготовленные в виде стандартной лекарственной формы фармацевтические композиции по изобретению обычно могут содержать, например, от 0.25 мг до 1 г, или от 0.5 мг 500 мг, или от 1 мг до 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В контексте настоящей заявки 'фармацевтически приемлемый эксципиент' означает фармацевтически приемлемые вещество, композицию или наполнитель, включённые для придания формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при введении пациенту, и при смешении следует избегать взаимодействий, которые могли бы значительно понизить эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при введении пациенту, и взаимодействий, которые могли бы привести к композициям, не являющимся фармацевтически приемлемыми. Подразумевается также, что каждый эксципиент должен быть фармацевтически приемлемым, например, иметь достаточно высокую степень чистоты.

Соединение формулы (I) или её фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый(-е) эксципиент или эксципиенты обычно должны быть приготовлены в виде лекарственной формы, адаптированной для введения пациенту желательным способом введения. Например, лекарственные формы включают таковые формы, адаптированные для (1) перорального введения, например, такие как таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, пакетики и крахмальные капсулы; (2) парентерального введения, например, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) трансдермального введения, например, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, например, такие как суппозитории; (5) ингаляции, например, такие как аэрозоли, растворы и сухие порошки; и (6) местного нанесения (введения), например, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты варьируются в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выбираться из-за конкретной функции,

которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны из-за своей способности содействовать получению однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны из-за своей способности содействовать получению устойчивых лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны из-за своей способности содействовать переносу или доставке соединения или соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей после введения пациенту из одного органа или участка тела к другому органу или участку тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны из-за своей способности повышать комплаентность пациентов.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, гранулирующие агенты, агенты для покрытия, увлажняющие вещества, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, вкусоароматические добавки, добавки, маскирующие вкус, красители, средства против слеживания, смачивающие средства, хелатирующие агенты, пластификаторы, загустители, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалист в данной области техники понимает, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более одной функции и может выполнять альтернативные функции в зависимости от того, какое количество эксципиента присутствует в лекарственной форме и какие другие эксципиенты присутствуют в лекарственной форме.

Специалисты в данной области обладают знаниями и компетентностью, которые позволяют им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в надлежащих количествах для применения по изобретению. Кроме того, имеется целый ряд источников информации, доступных специалистам в данной области, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры этих источников включают *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*, *The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)*, и *The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)*.

Фармацевтические композиции по изобретению получают с применением средств и методов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из методов,

широко применяемых в данной области техники, описаны в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*.

Соответственно, в другом аспекте изобретение относится к способу приготовления фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или её фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, который включает смешение ингредиентов. Фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно приготовить, например, смешением при комнатной температуре и при атмосферном давлении.

Согласно одному варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли готовят в виде лекарственной формы для перорального введения. Согласно другому варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли готовят для введения с помощью ингаляции. Согласно ещё одному варианту соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли готовят для интраназального введения.

В одном аспекте изобретение относится к твёрдой лекарственной форме для перорального введения, такой как таблетка или капсула, содержащая безопасное и эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители или наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), целлюлозу и её производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двузамещённый фосфат кальция. Лекарственная форма для перорального введения может также содержать связующее. Подходящие связующие включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, арабийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, камедь трагаканта, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и её производные, (например, микрокристаллическую целлюлозу). Лекарственная форма для перорального введения может также содержать разрыхлитель. Подходящие разрыхлители включают кросповидон, натрия крахмал гликолат, кроскармеллозу, альгиновую кислоту и натрий карбоксиметилцеллюлозу. Лекарственная форма для перорального введения может также содержать смазывающее вещество. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

При необходимости единичные стандартные лекарственные формы для перорального применения могут быть микроинкапсулированными. Также композицию

можно приготовить таким образом, чтобы пролонгировать или поддерживать высвобождение, например, с помощью нанесения покрытия или заключая материал в виде макрочастиц в полимеры, воск и т.п.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно также объединять с растворимыми полимерами в качестве носителей “нацеливаемых” лекарств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид–фенол, полигидроксиэтиласпартамид–фенол, или полиэтиленоксид–полилизин, замещённый остатками пальмитоила. Также соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут соединяться с классом биоразлагаемых полимеров, применимых для осуществления контролируемого высвобождения лекарства, например, полимолочной кислотой, поли(эпсилон-капролактоном), полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталами, полигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок–сополимерами гидрогелей.

В другом аспекте данное изобретение относится к жидкой лекарственной форме для перорального введения. Жидкости для перорального введения, например, такие как раствор, сиропы и эликсиры, можно приготовить в виде единичной стандартной лекарственной формы таким образом, чтобы данная доза содержала заданное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Сиропы можно приготовить, растворяя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в соответствующим образом ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры готовят с применением нетоксического спиртового носителя. Суспензии можно готовить, диспергируя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в нетоксическом носителе. Также можно добавлять солюбилизаторы и эмульгаторы, например, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и эфиры полиоксиэтилен сорбитола, консерванты, вкусоароматическую добавку и масло перечной мяты или натуральные подсластители или сахарин или другие искусственные подсластители, и т.п.

В другом аспекте данное изобретение относится к лекарственной форме, адаптированной для введения пациенту с помощью ингаляции, например, с помощью композиции в виде сухого порошка, суспензии или раствора.

Сухие порошковые композиции для доставки в лёгкие с помощью ингаляции обычно содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли в виде тонкоизмельчённого порошка совместно с одним или более фармацевтически приемлемых эксципиентов в виде тонкоизмельчённых порошков. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые особенно подходят для применения в сухих порошках,

известны специалистам в данной области техники и включают лактозу, крахмал, маннит и моно-, ди- и полисахариды. Тонкоизмельчённые порошки можно приготовить, например, посредством микронизации и измельчения. Как правило, измельчённое (например, микронизированное) соединение может определяться величиной  $D_{50}$  от примерно 1 до примерно 10 микрон (например, по определению методом лазерной дифракции).

Сухой порошок можно вводить пациенту с помощью порошкового ингалятора резервуарного типа (RDPI), имеющего резервуар, пригодный для хранения множества доз (для многократного введения) лекарственного средства в виде сухого порошка. RDPI обычно включают устройство для дозировки каждого лекарственного средства на пути от резервуара к месту подачи. Например, устройство для регулирования может включать мерный стаканчик, который может перемещаться из первого положения, в котором стаканчик может наполняться лекарственным средством из резервуара, во второе положение, в котором отмеренная доза лекарственного средства становится доступной для введения пациенту с помощью ингаляции.

Или же сухой порошок может находиться в капсулах (например, желатиновых или пластиковых), картриджах или в блистерных упаковках для применения в многодозовом порошковом ингаляторе (MDPI). MDPIs представляют собой ингаляторы, в которых лекарственное средство находится внутри многодозовой упаковки, содержащей (или иным образом несущей) несколько заданных доз (или их частей) лекарственного средства. Если сухой порошок находится в виде блистерной упаковки, то эта упаковка содержит два и более блистеров для сохранения лекарственного средства в виде сухого порошка. Блистеры обычно расположены в правильном порядке для удобства высвобождения из них лекарственного средства. Например, обычно блистеры могут быть расположены по кругу в блистерной упаковке в форме диска, или блистеры могут иметь удлинённую форму, например, представляющую собой полосу или ленту. Каждая капсула, каждый картридж или блистер может содержать, например, 200 мкг–10 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Аэрозоли можно получать, суспендируя или растворяя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сжиженном газе–вытеснителе (пропелленте). Подходящие газы–вытеснители включают галогенуглероды, углеводороды и другие сжиженные газы. Типичные газы–вытеснители включают: трихлорфторметан (пропеллент 11), дихлорфторметан (пропеллент 12), дихлортetraфторэтан (пропеллент 114), тетрафторэтан (HFA-134a), 1,1-дифторэтан (HFA-152a), дифторметан (HFA-32), пентафторэтан (HFA-12), гептафторпропан (HFA-227a), перфторпропан, перфторбутан, перфторпентан, бутан, изобутан и пентан. Аэрозоли, содержащие соединение формулы

(I) или его фармацевтически приемлемую соль, обычно вводят пациенту с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (MDI). Такие устройства известны специалистам в данной области техники.

Аэрозоль может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, обычно применяемые в MDIs, например, такие как поверхностно-активные вещества (ПАВ), смазывающие вещества, соразтворители и другие эксципиенты для повышения физической устойчивости лекарственной формы, улучшения работы клапанов, повышения растворимости или для улучшения вкуса.

Таким образом, в качестве другого аспекта изобретения предусматривается фармацевтическая аэрозольная лекарственная форма, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фторуглерод или водородсодержащий хлорфторуглерод в качестве газа-вытеснителя (пропеллента), необязательно в комбинации с ПАВ и/ соразтворителем.

Согласно другому аспекту в изобретении предусматривается фармацевтическая аэрозольная лекарственная форма, в которой газ-вытеснитель выбран из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропана и их смесей.

Лекарственные формы по изобретению можно буферизовать, добавляя в них буферные агенты.

Для применения в ингаляторе или в инсуффляторе можно приготовить капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошкообразную смесь для ингаляции, включающую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и соответствующую порошковую основу, например, такую как лактоза или крахмал. Каждая капсула или картридж обычно может содержать от 200 мкг до 10 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Или же соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть без эксципиентов, таких как лактоза.

Соотношение активного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в композициях для местного применения по изобретению зависит от точного типаготавливаемой лекарственной формы, но обычно колеблется в интервале от 0.01 до 10 весовых. Как правило, для препаратов большинства типов применяемое соотношение колеблется в интервале от 0.05 до 1, например, от 0.1 до 0.5.

Аэрозольные лекарственные формы, предпочтительно, составляют таким образом, чтобы каждая отмеренная доза или ингаляция ('вдыхание') аэрозоля составляла от 20 мкг до 10 мг, предпочтительно, от 20 мкг до 5 мг, более предпочтительно, от примерно 20 мкг до 0.5 мг соединения формулы (I). Введение можно осуществлять один раз в сутки или

несколько раз в сутки, например, 2, 3, 4 или 8 раз, каждый раз давая, например, 1, 2 или 3 дозы. Общая суточная доза с аэрозодем колеблется в интервале от 100 мкг до 10 мг, например, от 200 мкг до 5 мг. Общая суточная доза и отмеренная доза, доставленная с помощью капсул или картриджей в ингаляторе обычно вдвое больше общей суточной дозы, доставляемой с помощью аэрозольных лекарственных форм.

В случае аэрозольных лекарственных форм в виде суспензий размер частиц дисперсного (например, микронизированного) лекарства должен быть таким, чтобы обеспечить ингаляцию практически всего лекарства в лёгкие при введении аэрозольной лекарственной формы, и поэтому должен быть меньше 100 микрон, желательно, меньше 20 микрон, и, в особенности, колебаться в интервале от 1 до 10 микрон, например, от 1 до 5 микрон, более предпочтительно, от 2 до 3 микрон.

Лекарственные формы по изобретению можно приготовить диспергированием или растворением лекарственного средства и соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в выбранном газе-носителе в подходящем контейнере, например, с помощью ультразвука или в смесителе с высоким усилием сдвига. Процесс, желательно, осуществляют в условиях контролируемой влажности.

Химическую и физическую устойчивость и фармацевтическую приемлемость аэрозольных лекарственных форм по изобретению можно определять методами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Так, например, химическую устойчивость компонентов можно определять методом HPLC (ВЭЖХ), например, после продолжительного хранения продукта. Данные по физической устойчивости можно получать другими традиционными аналитическими методами, например, тестом на утечку (лик-тест), анализом доставки через клапан (средний вес 'выстрела' при нажатии), анализом воспроизводимости дозы (активный ингредиент при нажатии) и анализом впрыскивания.

Устойчивость суспензионных аэрозольных лекарственных форм по изобретению можно определять общепринятыми методами, например, определяя распределение частиц по размерам в процессе флокуляции по рассеянию света на приборе с задней подсветкой, или определяя распределение частиц по размерам с использованием каскадного импактора или аналитического метода 'двойного импинджера'. В контексте настоящего изобретения анализ методом 'двойного импинджера' означает 'Определение выхода содержимого упаковки при аэрозольных ингаляциях с использованием устройства А' по определению в British Pharmacopoeia 1988, pages A204-207, Appendix XVII C. Такие методы позволяют рассчитать 'респирабельную фракцию' аэрозольных лекарственных форм. Одним из методов расчёта 'респирабельной фракции' является отношение к



‘фракции мелкодисперсных частиц’, которое означает количество активного ингредиента, полученного посредством нажатия в нижней камере импинджера, выраженное в процентах от общего количества активного ингредиента, доставляемого при нажатии методом двойного импинджера, описанным выше.

Термин ‘дозированный ингалятор’ или MDI представляет собой устройство, содержащее контейнер, защитную крышку, закрывающую контейнер, и клапан, дозирующий препарат, расположенный в крышке. MDI система включает соответствующее канальное устройство. Соответствующие канальные устройства включают, например, клапан–пускатель и цилиндрический или конусообразный проход, по которому лекарственное средство может доставляться из заполненного баллона через дозирующий клапан к носу или ко рту пациента, например, такой как мундштук.

MDI баллоны обычно представляют собой контейнеры, способные выдерживать давление паров газа–носителя, например, такие как пластиковый или покрытый пластиком стеклянный флакон или, предпочтительно, металлический корпус, например, из алюминия или его сплава, который необязательно может быть анодированным, покрытым лаком и/или пластиком (например, см. включённую в данное изобретение посредством отсылки международную заявку WO 96/32099, где часть или все внутренние поверхности контейнера покрыты одним или более фторуглеродных полимеров, необязательно в сочетании с одним или более не фторуглеродных полимеров), причём этот контейнер закрывается с помощью дозирующего клапана. Крышка может быть прикреплена к контейнеру с помощью ультразвуковой сварки, привинчена или запрессована. MDIs, указанные в настоящей заявке, можно изготавливать методами, известными в уровне техники (например, см. выше Вугон и заявку WO 96/32099). Предпочтительно, на баллоне устанавливают крышку, в которой расположен дозирующий клапан, и эту крышку обжимают по месту.

Согласно одному варианту изобретения металлическая внутренняя поверхность контейнера покрыта фторполимером, более предпочтительно, в смеси с не фторполимером. Согласно другому варианту изобретения металлическая внутренняя поверхность контейнера покрыта смесью полимеров политетрафторэтилена (PTFE) и полиэфирсульфона (PES). Согласно ещё одному варианту изобретения вся металлическая внутренняя поверхность покрыта смесью полимеров политетрафторэтилена (PTFE) и полиэфирсульфона (PES).

Дозированный клапан предназначен для доставки дозированного количества препарата посредством нажатия и включает уплотнительное кольцо для предупреждения утечки газа–вытеснителя через клапан. Уплотнительное кольцо может содержать любой

подходящий эластомер, например, такой как полиэтилен низкой плотности, хлорбутилкаучук, бромбутилкаучук, EPDM, чёрные (с сажей) и белые бутадиен-акрилонитрильные каучуки и неопрен. Соответствующие клапаны коммерчески доступны от производителей, хорошо известных в области промышленного производства аэрозолей, например, от Valois, France (например, DF10, DF30, DF60), Vespak plc, UK (например, BK300, BK357) и 3M-Neotechnic Ltd, UK (например, Spraymiser<sup>TM</sup>).

Согласно нескольким вариантам MDIs могут также применяться в комплексе с другими элементами, такими как, но без ограничения, упаковки с внешней обмоткой для хранения и содержания MDIs, включая упаковки, описанные в патентах США № 6,119,853; 6,179,118; 6,315,112; 6,352,152; 6,390,291 и 6,679,374, а также упаковки для счётчиков доз, например, но без ограничения, такие, которые описаны в патентах США № 6,360,739 и 6,431,168.

Обычные методы и оборудование для производства нерасфасованной продукции, хорошо известные специалистам в области производства фармацевтических аэрозолей, могут применяться при получении крупномасштабных партий для промышленного производства заполненных (заправленных) баллонов. Так, например, в одном методе производства нерасфасованной продукции для получения суспензионных аэрозольных лекарственных форм дозирующий клапан запрессовывается на алюминиевом контейнере, получается пустой баллон. Микрочастицы лекарственного средства добавляют в приспособление для загрузки и сжиженный газ-вытеснитель вместе с необязательными эксципиентами под давлением через приспособление для загрузки подают в ёмкость для получения. Суспензию лекарства смешивают перед рециркуляцией в машину для наполнения и затем аликвоту суспензии лекарства подают через дозирующий клапан в баллон. В одном типичном методе получения нерасфасованной продукции для приготовления аэрозольных препаратов в виде растворов клапан запрессовывается на алюминиевом контейнере, получается пустой баллон. Сжиженный газ-вытеснитель вместе с необязательными эксципиентами и растворённым лекарственным средством под давлением подают через приспособление для загрузки в ёмкость для получения.

В альтернативном методе аликвоту сжиженного состава добавляют в открытый баллон при температуре, достаточно низкой, чтобы гарантировать, что состав не испарится, а затем дозирующий клапан запрессовывают на баллоне.

Как правило, в партиях, приготовленных для фармацевтического применения, проводят контрольное взвешивание каждого заполненного баллона, на баллоне маркируют номер партии и баллоны упаковывают в поддоны для хранения перед контролем готовой продукции.

Суспензии и растворы, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, также можно вводить пациенту с помощью небулайзера. Растворитель или суспендирующий агент, применяемый для распыления, может представлять собой любую фармацевтически приемлемую жидкость, например, воду, водный солевой раствор, спирты или гликоли, например, этанол, изопропиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д. или их смеси. В солевых растворах используют соли, которые после введения проявляют слабую фармакологическую активность или не проявляют никакой фармакологической активности. Для этой цели могут применяться как неорганические соли, такие как галоидные соли щелочных металлов или аммония, например, хлорид натрия, хлорид калия, так и органические соли, такие как калиевые, натриевые и аммониевые соли органических кислот, например, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, винной кислоты и т.д.

В суспензию или раствор можно добавлять другие фармацевтически приемлемые эксципиенты. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно стабилизировать добавлением неорганической кислоты, например, соляной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты и/или фосфорной кислоты; органической кислоты, например, аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты и винной кислоты и т.д., комплексообразующего агента, такого как EDTA или лимонная кислота и их соли; или антиоксиданта, например, витамина Е или аскорбиновой кислоты. Эти агенты можно добавлять индивидуально или совместно, чтобы стабилизировать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Можно добавлять консерванты, такие как бензалкония хлорид или бензойную кислоту и её соли. Можно добавлять ПАВ, в частности, для повышения физической стабильности суспензий. Эти ПАВ включают лецитин, динатрия диоктилсульфосукцинат, эфиры олеиновой кислоты и сорбита.

В другом аспекте данное изобретение относится к лекарственной форме, адаптированной для интраназального введения.

Лекарственные формы для введения в нос могут включать аэрозольные и водные лекарственные формы, вводимые в нос под давлением с помощью насоса. Лекарственные формы, не являющиеся аэрозольными и адаптируемые для местного введения в носовую полость, представляют особый интерес. Для этой цели соответствующие лекарственные формы содержат воду в качестве разбавителя или носителя. Водные лекарственные формы для введения в лёгкое или в нос могут предоставляться со стандартными

эксципиентами, например, такими, как буферные агенты, регуляторы тоничности и т.п. Водные лекарственные формы можно также вводить в нос с помощью распыления.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно приготовить в виде жидких лекарственных форм для доставки с помощью дозатора (диспенсера), например, дозаторы (диспенсеры для) жидкостей, имеющие дозирующее сопло или дозирующее отверстие, через которые высвобождается отмеренная доза жидкой лекарственной формы в результате усилия, прилагаемого пользователем к насосу дозатора жидкостей. Такие дозаторы жидкостей обычно поставляются с многодозовым резервуаром жидкой лекарственной формы, причём дозы могут высвобождаться в результате последовательного нажатия на насос дозатора. Дозирующему соплу или дозирующему отверстию можно придать форму, подходящую для введения в ноздри пользователя посредством разбрызгивания жидкой лекарственной формы в носовой полости. Дозатор жидкостей вышеуказанного типа описан и показан в международной заявке WO 05/044354, содержание которой полностью включено в настоящее изобретение посредством отсылки. Дозатор имеет корпус, в котором находится разгрузочное устройство для жидкостей, включающее компрессионный насос, установленный на контейнере, содержащем жидкую лекарственную форму. Корпус имеет по меньшей мере один приводимый в действие движением пальца боковой рычаг, который может перемещаться внутрь корпуса, поднимая (кулачком) контейнер вверх в корпусе, что заставляет насос подвергаться сжатию и подавать отмеренную дозу лекарственной формы за пределы штока насоса через мундштук корпуса. Согласно одному варианту дозатор жидкостей является дозатором общего типа, который показан на Фигурах 30-40 международной заявки WO 05/044354.

Фармацевтические композиции, адаптированные для интраназального введения, в которых носитель представляет собой твёрдое вещество, включают крупнодисперсный порошок с размером частиц, колеблющимся, например, в интервале от 20 до 500 микрон, который вводят быстрой ингаляцией через носовой проход из контейнера порошка, который держат близко к носу. Подходящие композиции, в которых носителем является жидкость, для введения в виде назального спрея или капель в нос, включают водные или масляные растворы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции, адаптированные для трансдермального введения, могут представлять собой отдельные пластыри, предназначенные для того, чтобы находиться в близком контакте с эпидермисом пациента в течение продолжительного периода времени. Например, активный ингредиент может доставляться из пластыря с помощью ионтофореза, как в общем описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, можно приготовить в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Мази, кремы и гели можно приготовить, например, на водной или масляной основе с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразующего агента и/или растворителей. Такие основы могут, следовательно, включать, например, воду и/или масло, такое как жидкий вазелин или растительное масло, такое как арахисовое масло или касторовое масло, или растворитель, такой как полиэтиленгликоль. Загустители и гелеобразующие агенты, которые можно применять в зависимости от природы основы, включают мягкий парафин, стеарат алюминия, цетостеариловый спирт, полиэтиленгликоли, ланолин, пчелиный воск, карбоксиполиметилен и производные целлюлозы и/или глицерина моностеарат и/или неионные эмульгаторы.

Лосьоны можно приготовить на водной или масляной основе, и обычно они также содержат один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов или загустителей.

Порошки для наружного применения можно готовить с использованием любой подходящей основы для порошка, например, талька, лактозы или крахмала. Капли можно готовить с использованием водной или неводной основы, содержащей также один или более диспергирующих агентов, солюбилизующих агентов, суспендирующих агентов или консервантов.

Препараты для местного применения можно вводить посредством нанесения на поражённый участок один или более раз в день. Их можно применять, предпочтительно, в виде герметичных повязок поверх участков кожи. Непрерывную или продолжительную доставку можно осуществлять с применением клеящейся резервуарной системы.

Для лечения глаза или других наружных тканей, например, рта и кожи, композиции можно наносить в виде мази или крема для местного применения. Для приготовления мази соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять либо с масляной, либо со смешивающейся с водой мазевой основой. Или же соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно приготовить в виде крема на основе эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле.

Фармацевтическая композиция, адаптированная для парентерального введения, включает водные или неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворённые вещества, которые делают препарат изотоничным крови предполагаемого реципиента, водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие

агенты и загустители. Композиции могут находиться в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и в герметичных флаконах, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, в этом случае требуется только добавить непосредственно перед применением стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций. Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Далее изобретение иллюстрируется с помощью нижеприведённых неограничивающих примеров.

#### Общие методы

Если не указано иное, исходные вещества были коммерческими. Все растворители и серийно выпускаемые реагенты имели степень чистоты х.ч. (химически чистые) и применялись без дополнительной чистки.

Если представлены диастереомеры и указана только относительная стереохимия, то используются символы: одинарная связь, изображённая жирным шрифтом или штрихом (**—**/**.....**). Если абсолютная стереохимия известна и соединение является индивидуальным энантиомером, то, соответственно, используются символы в виде клина, изображённого жирным шрифтом или пунктиром (**▬**/**.....**).

#### Аналитические методы

##### Метод А

LCMS проводили на колонке Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (50 мм x 2.1 мм внутренний диаметр (i.d.), 1.7 мкм диаметр частиц) при 40 °С, элюирование: 10 mM раствор бикарбоната аммония в воде доводили до pH 10 раствором аммиака (Растворитель А) и ацетонитрилом (Растворитель В), используя следующий градиентный режим элюирования: 0-1.5 мин: 1–97% В, 1.5-1.9 мин: 97% В, 1.9–2.0 мин: 100% В при скорости потока 1 мл/мин. UV (УФ) детекция: суммарный сигнал при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на сканирующем масс-спектрометре Waters ZQ, Alternate-scan Positive and Negative Electrospray, чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

##### Метод В

LCMS проводили на колонке Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (50 мм x 2.1 мм i.d.(внутренний диаметр) 1.7 мкм диаметр частиц) при 40 °С, элюируя 0.1% об/об раствором муравьиной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1% об/об раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующий

градиентный режим элюирования: 0-1.5 мин: 3–100% В, 1.5-1.9 мин: 100% В, 1.9–2.0 мин: 3% В при скорости потока 1 мл/мин. UV детекция: суммарный сигнал при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на сканирующем масс-спектрометре Waters ZQ, чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

#### Метод С

LCMS проводили на колонке Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (50 мм x 2.1 мм i.d. 1.7 мкм диаметр частиц) при 40 °С, элюируя 0.1% об/об раствором трифторуксусной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1% об/об раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (Растворитель В), используя следующий градиентный режим элюирования: 0-1.5 мин: 3–100% В, 1.5-1.9 мин: 100% В, 1.9–2.0 мин: 3% В при скорости потока 1 мл/мин. UV детекция: суммарный сигнал при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на сканирующем масс-спектрометре Waters ZQ, чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

#### Метод D

LCMS проводили на колонке HALO C<sub>18</sub> (50 мм x 4.6 мм i.d. 2.7 мкм диаметр частиц) при 40 °С, элюирование 0.1% об/об раствором муравьиной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1% об/об муравьиной кислоты в ацетонитриле (Растворитель В), используя следующий градиентный режим элюирования: 0-1 мин: 5% В, 1-2.01 мин: 95% В, 2.01–2.5 мин: 5% В при скорости потока 1.8 мл/мин. UV детекция: суммарный сигнал при длине волны: 214 нм и 254 нм. MS: Источник ионов: ESI; Скорость потока сушильного газа: 10 л/мин; Давление в небулайзере: 45 psi (фунт-сил/дюйм<sup>2</sup>); Температура сушильного газа: 330 °С; Капиллярное напряжение: 4000 В.

#### Метод E

LCMS проводили на колонке HALO C<sub>18</sub> (50 мм x 4.6 мм i.d. 2.7 мкм диаметр частиц) при 40 °С, элюирование 0.1% об/об раствором муравьиной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1% об/об муравьиной кислоты в ацетонитриле (Растворитель В), используя следующий градиентный режим элюирования: 0-1.8 мин: 5% В, 1.8-2.01 мин: 100% В, 2.01–2.8 мин: 5% В при скорости потока 1.5 мл/мин. UV детекция: суммарный сигнал при длине волны: 214 нм и 254 нм. MS: Источник ионов: ESI; Детектор напряжения: 1.4 КВ; Термоблок темп.: 250°С; CDL темп.: 250 °С; Небулайзер, скорость потока: 1.5 мл/мин.

#### Общий метод GCMS (газовой хроматографии–масс-спектрометрии)

GCMS проводили на GCMS приборе Agilent 6890/5973 с капиллярной колонкой Agilent HP-5 (0.25 мм x 30 м, i.d. 0.25 мм). Температура внутри колонки была 50 °С. Время установления равновесия составляло 0.50 мин. Начальный момент времени 1.00 мин. Затем температуру повышали до 180 ° со скоростью 10 °/мин, затем повышали до 240 ° С со скоростью 20 °/мин, затем выдерживали при 240 ° С в течение 5.00 мин. Способ ввода проб: без разделения. Скорость потока составляла 1.00 мл/мин, общий поток 23.2 мл/мин. Средняя скорость составляла 36 см/сек. Режим сбора данных сканирование. Метод ионизации 70 эВ EI (электронная ионизация).

<sup>1</sup>H NMR (ЯМР) спектры регистрировали на приборе Bruker DPX 400MHz относительно тетраметилсилана.

Методы хроматографии на силикагеле включают либо автоматические (Flashmaster, Biotage SP4) методы, либо методы хроматографии с ручным управлением на предварительно заполненных картриджах (SPE) или на колонках для флэш-хроматографии, заполненных вручную.

Если имя частного поставщика даётся после названия соединения или реагента, например, “соединение X (Aldrich)” или “соединение X / Aldrich”, это означает, что соединение X можно получать от частного поставщика, такого как определённый (указанный) частный поставщик.

Аналогично, если ссылка на литературу или на патент даётся после названия соединения, например, ‘соединение Y (EP 0 123 456)’, это означает, что получение соединения описано в определённой (указанной) ссылке.

Названия интермедиатов и соединений в примерах были получены с применением программного обеспечения ChemBioDraw Ultra v12, или же с использованием программы “ACD Name Pro 6.02”.

#### Общие методы MDAP очистки

Ниже перечислены примеры масс-направленной автоматической препаративной хроматографии (MDAP), которые применялись или могли применяться для очистки соединений.

MDAP (Метод А). Анализ HPLC (ВЭЖХ) проводили на колонке XBridge C18 (100 мм x 30 мм i.d. 5 мкм диаметр частиц) при комнатной температуре, элюирование 10 mM раствором бикарбоната аммония в воде, скорректированным до pH 10 раствором аммиака (Растворитель А) и ацетонитрила (Растворитель В), элюирование в градиенте от 0 до 100% Растворителя В в течение 15 или 25 минут.

UV детекцию осуществляли по усреднённому сигналу при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, метод



Alternate-scan Positive and Negative Electrospray, чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

MDAP (Метод В). Анализ HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (150 мм x 30 мм i.d. 5 мкм диаметр частиц) при комнатной температуре, элюирование 0.1 раствором муравьиной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1 муравьиной кислотой в ацетонитриле (Растворитель В), элюирование в градиенте от 0 до 100 Растворителя В в течение 15 или 25 минут.

UV детекцию осуществляли по усреднённому сигналу при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, метод чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

MDAP (Метод С). Анализ HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (150 мм x 30 мм i.d. 5 мкм диаметр частиц) при комнатной температуре, элюирование 0.1% раствором об/об трифторуксусной кислоты в воде (Растворитель А) и 0.1% об/об раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (Растворитель В), элюирование в градиенте от 0 до 100% Растворителя В в течение 15 или 25 минут.

UV детекцию осуществляли по усреднённому сигналу при длине волны от 210 нм до 350 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Waters ZQ, метод чередующаяся положительная и отрицательная ионизация электрораспылением. Результаты ионизации округляли до ближайшего целого числа.

### Общие методы хиральной HPLC

#### Метод А: Хиральная аналитическая хроматография

Колонка	Chiralpak AD-H, 250 × 4.6 мм	
Подвижная фаза	А: н-Гексан	В: Этанол
Профиль градиента	90:10 подвижная фаза А:В	
Скорость потока	1 мл/мин	
Температура колонки	20 ° С	
Длина волны	215 нм или UV DAD (300 нм (спектральный)	

детектора	диапазон 180 нм, контроль 550 нм (спектральный диапазон 100 нм))
-----------	--

Метод В: Хиральная препаративная хроматография

Колонка	Chiralpak AD-H, 250 × 30 мм, 5 мкм [ADH10029-01]	
Подвижная фаза	А: н-Гексан	В: Этанол
Профиль градиента	Ступенчатый градиент, изократическая система – 90:10 подвижная фаза А:В	
Время пробега	20 мин	
Скорость потока	45 мл/мин	
Температура колонки	20 °С	
Детекция	UV DAD (300 нм (спектральный диапазон 180 нм, контроль 550 нм (спектральный диапазон 100 нм))	

Метод С: Хиральная препаративная хроматография

Начальные условия:

Колонка	Chiralpak AD, 250 × 20 мм, 20 мкм [упаковка вручную]	
Подвижная фаза	А: н-Гексан	В: Этанол
Профиль градиента	90:10 подвижная фаза А:В	
Скорость потока	75 мл/мин	
Температура колонки	20 °С	
Длина волны детектора	215 нм	

Начальный срез (начальную фракцию) восходящей стороны пика отбирали в начальных условиях. При этом получали обогащённую фракцию нужного изомера, элюируемого первым, который затем дополнительно очищали во вторичных (дополнительных) условиях.

Вторичные условия:

Колонка	Chiralpak AD-H, 250 × 30 мм, 5 мкм [ADH10029-01]	
Подвижная фаза	А: н-Гексан	В: Этанол
Профиль градиента	90:10 подвижная фаза А:В	
Скорость потока	40 мл/мин	
Температура колонки	20 °С	
Длина волны детектора	215 нм	

Хиральная (аналитическая) HPLC Метод D:

Спектры аналитической хиральной HPLC регистрировали на стандартной системе Agilent 1100 серия HPLC с использованием DAD UV детектора, оборудованной колонкой 25 см x 0.46 см Chiralpak IC [IC00CE-OG022], элюирование смесью 60 % изопропанол/гептан при скорости потока 1мл/мин при  $t_r$  и анализ при длине волны 215 нм.

Хиральная (препаративная) HPLC Метод E:

Примерно 110 мг рацемата растворяли в смеси IPA (2 мл) и гептана (1 мл). Ввод: 1.5 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (2 см x 25 см Chiralpak IC Lot No.IC00CJ-LG008), элюируя смесью 50 % IPA/гептан при скорости потока 20 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

Хиральная (препаративная) HPLC Метод F:

Примерно 95 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (3 мл) и гептана (2 мл). Ввод: 1 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (2 см x 25 см Chiralpak IC Lot No.IC00CJ-LG008), элюируя смесью 30 % EtOH/гептан при скорости потока 20 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

Хиральная (препаративная) HPLC Метод G:

Примерно 100 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (1 мл) и гептана (1 мл). Ввод: 2 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (наносили на колонку) (30 мм x 25 см Chiralpak IC Lot No.IC10028-01), элюируя смесью 20 % EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

Хиральная (препаративная) HPLC Метод Н1:

Примерно 100 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (1 мл) и гептана (1 мл). Ввод: 2 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (2 см x 25 см Chiralpak IC Lot No.IC00CJ-LG008), элюируя смесью 30 % EtOH/гептан при скорости потока 20 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм. Всего было сделано 8 вводов раствора. Отбор фракций: Фракции, собранные за время 21.5 – 23 мин, объединяли и помечали как пик 1. Фракции, собранные за время 23.5 - 26.5 мин, объединяли и помечали как пик 2. Фракции, собранные за время 27 - 31 мин, объединяли и помечали как пик 3. Затем собранные фракции упаривали в вакууме на роторном испарителе и переносили во взвешенную колбу для окончательного анализа, описанного ниже в аналитическом методе (Н1)

Пик 1 (36 мг)

Пик 2 (272 мг)

Пик 3 (209 мг)

Аналитическая HPLC Метод Н1:

Образец примерно 0.5 мг растворяли в смеси 50 % EtOH / гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (4.6 мм x 25 см Chiralpak IC Lot No.IC00CE-LI045), элюируя смесью 50 % EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

Было выяснено, что пик 2 (272 мг), скорее всего, содержал два соединения. Второй аналитический и препаративный метод был разработан для выделения двух соединений (см. ниже).

Аналитическая HPLC Метод Н2:

Образец примерно 0.5 мг растворяли в смеси 50% IPA / гептан (1 мл). Ввод: 20 мкл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (4.6 мм x 25 см Chiralpak AD Lot No.AD00CE-KF099), элюируя смесью 25 % IPA/гептан при скорости потока 1 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

Препаративная HPLC Метод Н2:

Примерно 100 мг рацемата растворяли в смеси IPA (1 мл) и гептана (1 мл). Ввод: 2 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (2 см x 25 см Chiralpak AD Lot No.AD00CJ-JA001), элюируя смесью 20 % IPA/гептан при скорости потока 20 мл/мин и

анализируя при длине волны 215 нм. Всего было сделано 3 ввода. Отбор фракций: Фракции, собранные за время 12 – 16 мин., объединяли и помечали как пик 1. Фракции, собранные за время 18 - 30 мин., объединяли и помечали как пик 2. Объединённые фракции затем упаривали в вакууме на роторном испарителе и переносили во взвешенную колбу для окончательного анализа, описанного выше в аналитическом HPLC методе (H2).

Пик 1 (28 мг)

Пик 2 (239 мг) – пик 2 представлял собой нужный энантиомер, и работа с ним была продолжена.

#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод I:

Примерно 24 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (2 мл) и гептана (2 мл). Ввод: 4 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (30 мм x 25 см Chiralpak ADH (5 мкм) Lot No. ADH10029-01), элюируя смесью 80 % EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм.

#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод J:

Примерно 80 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (4 мл) + изопропиламин (1 мл) и гептан (3 мл). Ввод: 0.25 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (2 см x 25 см Chiralpak IB Lot No. IB00CJ-KD002), элюируя смесью 10% EtOH (+0.2 % изопропиламин)/гептан при скорости потока 20 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм. Общее число вводов = 25.

#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод K:

Образец (275 мг) растворяли в IPA. Затем несколько раз вводили в колонку по 0.4 - 0.5 мл вручную с помощью пластикового шприца на 1 мл (колонка 2 см x 25 см Chiralpak IA (5 мкм)), элюируя смесью 25 % IPA (+0.2 % изопропиламин)/гексан при скорости потока 20 мл/мин и анализируя на UV DAD при длине волны 300 нм (спектральный диапазон 180 нм, контроль (опорная длина волны) 550 нм (спектральный диапазон 100 нм)).

#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод L:

Образец (183 мг) растворяли в EtOH. Неоднократные вводы в колонку по 0.75 мл делали затем вручную с помощью пластикового шприца на 1 мл (колонка 2 см x 25 см Chiralpak IC (5 мкм)), элюент 100 % EtOH (+0.2 % изопропиламин) при скорости потока 15 мл/мин и анализируя на приборе UV DAD при длине волны 300 нм (спектральный диапазон 180 нм, контроль (опорная длина волны) 550 нм (спектральный диапазон 100 нм), а также 218 нм и 280 нм (в отсутствие контроля)). Объединённые растворы фракций упаривали досуха на роторном испарителе. Хиральный анализ фракции 2 показал наличие 5 % изомера 1. Поэтому этот образец повторно хроматографировали, используя ту же

самую систему (около 40 мг в 4 мл, вводы по 0.5 мл) и фракции, соответствующие второму элюируемому изомеру в анализе, объединяли и упаривали, как указано выше.

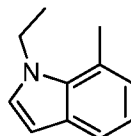
#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод М:

Образец (40 мг) растворяли в EtOH (~4 мл). Затем неоднократно делали вводы в колонку по 0.5 мл (+ 0.1 мл изопропиламина) пластиковым шприцем на 1 мл (колонка 2 см x 25 см Chiralpak IA (5 мкм)), элюируя смесью 30 % EtOH (+0.2% изопропиламина)/гептан при скорости потока 45 мл/мин и анализируя на приборе UV DAD при длине волны 300 нм (спектральный диапазон 180 нм, контроль (опорная длина волны) 550 нм (спектральный диапазон 100 нм)). Объединённые растворы фракций упаривали досуха на роторном испарителе. Хиральный анализ фракции 2 показал наличие 5 % изомера 1. Поэтому этот образец повторно хроматографировали в следующих условиях: к 0.45 мл образца добавляли 0.45 мл гексана и 100 мкл изопропиламина. Этот раствор вводили стеклянным шприцем на 1 мл в колонку (2 см x 25 см Chiralpak IA (5 мкм)), элюируя смесью 30 %->50 % EtOH (+0.2 % изопропиламина)/гептан при скорости потока 45 мл/мин и анализируя на приборе UV DAD при длине волны 300 нм (спектральный диапазон 180 нм, контроль (опорная длина волны) 550 нм (спектральный диапазон 100 нм)).

#### Хиральная (препаративная) HPLC Метод N:

Примерно 110 мг рацемата растворяли в смеси EtOH (1 мл) и гептана (1 мл). Ввод: 1 мл вышеуказанного раствора образца вводили в колонку (30 мм x 25 см Chiralpak ADH (5 мкм) Lot No. ADH10029-01), элюируя смесью 25 % EtOH/гептан при скорости потока 40 мл/мин и анализируя при длине волны 215 нм. Общее число вводов = 2.

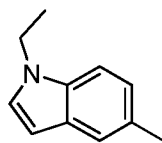
#### **ИнтермедиаТ 1: 1-Этил-7-метил-1H-индол**



К 7-метилиндолу (2.0 г, 15.25 ммоль, коммерческому продукту, например, от Apollo Scientific) в безводном DMF (20 мл) прибавили гидрид натрия (60 % в минеральном масле, 0.67 г, 16.75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ~2 мин, затем добавляли иодистый этил (1.34 мл, 16.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ~4.5 ч, добавляли воду и экстрагировали DCM (x3). Объединённые DCM вытяжки сушили (гидрофобный фильтр), упаривали досуха в вакууме и дополнительно сушили при 55 °С в вакууме, получали 1-этил-7-метил-1H-индол в виде масла бледно-коричневого цвета (2.47 г).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz): (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.35(1H, d), 7.29(1H, d), 6.89-6.83(2H, m), 6.40(1H, d), 4.38(2H, q), 2.68(3H, s), 1.33(3H, t).

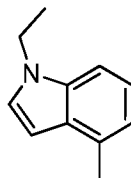
**Интермедиат 2:** 1-Этил-5-метил-1H-индол



Получали аналогично Интермедиату 1 из 5-метилиндола (коммерческий продукт, например, от Lancaster Synthesis Ltd.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.35-7.30(3H, m), 6.95(1H, d), 6.31(1H, d), 4.16(2H, q), 2.37(3H, s), 1.33(3H, t)

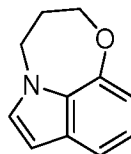
**Интермедиат 3:** 1-Этил-4-метил-1H-индол



Получали аналогично Интермедиату 1 из 4-метилиндола (коммерческий продукт, например, в Chondtech Inc.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.35(1H, d), 7.27(1H, d), 7.02(1H, t), 6.81(1H, d), 6.44(1H, d), 4.18(2H, q), 2.45(3H, s), 1.34(3H, t).

**Интермедиат 4:** 3,4-Дигидро-2H-[1,4]оксазепино[2,3,4-*hi*]индол

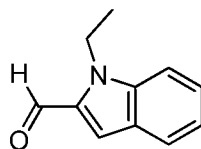


К раствору 7-(3-хлорпропокси)-1H-индола (2.71 г, 12.9 ммоль), получение этого интермедиата описано в заявке США на патент: 1998/5776963 А) в DMF (25 мл), охлаждаемому в ледяной бане, порциями в течение 10 мин прибавляли гидрид натрия (60 % суспензия в минеральном масле, 1.03 г, 25.8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $rt$  в течение 1 ч, затем ещё раз охлаждали в ледяной бане и по каплям при непрерывном перемешивании в течение 10 мин добавляли HCl (1N, 25 мл).

Смесь распределяли с использованием EtOAc (50 мл), органический слой отделяли, затем водный слой снова экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки сушили  $\text{MgSO}_4$ , затем упаривали при пониженном давлении, получали жидкость бледно-коричневого цвета. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали циклогексаном и EtOAc от 0 до 20 %), получали титульное соединение в виде твёрдого вещества белого цвета, 1.78 г (79 %).

LCMS (Метод А): Rt = 1.05 мин, МН<sup>+</sup> = 174.0.

**Интермедиат 5:** 1-Этил-1*H*-индол-2-карбальдегид



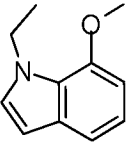
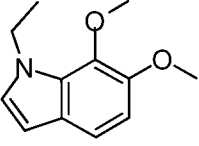
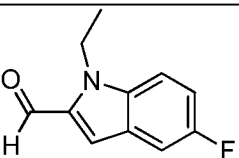
В колбу с гидроксидом калия (2.84 г, 50.6 ммоль) в атмосфере азота добавляли диметилсульфоксид (DMSO) (91 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при *rt*. К реакционной смеси добавляли 1*H*-индол-2-карбальдегид (2.04 г, 14.05 ммоль, коммерческий продукт, например, от Sigma-Aldrich) и перемешивали при *rt* в атмосфере азота в течение 1 ч. Прибавляли по каплям бромистый этил (1.795 мл, 23.89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение 1 ч. К реакционной смеси осторожно прибавляли воду (100 мл). Добавляли Et<sub>2</sub>O (100 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 100 мл) и объединённые органические вытяжки снова экстрагировали (промывали) водой (2 x 50 мл). Затем органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде коричневого масла. Сырой продукт очищали на силикагеле (100 г) в градиенте от 0 % EtOAc/циклогексан до >25 % EtOAc/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали продукт – 1-этил-1*H*-индол-2-карбальдегид (1.41 г, 8.14 ммоль, выход 57.9 %) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод В): Rt = 1.08 мин, МН<sup>+</sup> = 174.0

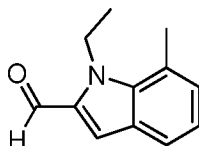
Другие интермедиаты, показанные в нижеприведённой таблице, получали аналогично Интермедиату 5:

Интермедиат	Индол	Выход /%	LCMS
<b>6:</b> 5-Хлор-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 5-хлор-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich)).		21	LCMS (Метод В): Rt = 1.19 мин, МН <sup>+</sup> = 207.9
<b>7:</b> 1-Этил-6-метил-1 <i>H</i> -индол (получали из 6-метил-1 <i>H</i> -индола (коммерческого, например, от Apollo Scientific)).		47	LCMS (Метод В): Rt = 1.21 мин, МН <sup>+</sup> = 160.0



Интермедиат	Индол	Выход /%	LCMS
<b>8:</b> 1-Этил-7-(метилокси)-1H-индол (получали из 7-метокси-1H-индола (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich)).		90	LCMS: (Метод В) Rt = 1.19 мин, MH <sup>+</sup> = 176.1
<b>9:</b> 1-Этил-6,7-диметокси-1H-индол (получали из 6,7-диметокси-1H-индола (коммерческого, например, от J&W Pharmed)).		91	LCMS (Метод В): Rt = 1.13 мин, MH <sup>+</sup> = 206.02
<b>10:</b> 1-Этил-5-фтор-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 5-фтор-1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Matrix Scientific)).		64	LCMS: (Метод В) Rt = 1.08 мин, MH <sup>+</sup> = 192.1

**Интермедиат 11:** 1-Этил-7-метил-1H-индол-2-карбальдегид

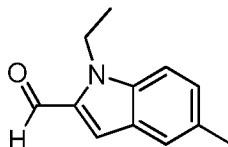


Раствор 1-этил-7-метил-1H-индола (1.5 г, 9.42 ммоль) в безводном THF (15 мл) в атмосфере азота охлаждали в бане из смеси соли со льдом. По каплям в течение ~ 10 мин прибавляли раствор н-бутиллития (1.6 М в гексане, 7.4 мл, 11.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ~2 мин после добавления н-бутиллития, затем оставляли баню со смесью льда и соли, оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали в бане CO<sub>2</sub> / ацетон и к охлаждённому раствору в течение ~2 мин прибавляли DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 2.5 ч при -78 °С в атмосфере азота, затем прекращали реакцию, добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и оставляли на выходные дни нагреваться до комнатной температуры. К реакционной смеси прибавляли воду и экстрагировали DCM (x2). Объединенные DCM вытяжки сушили (гидрофобный стеклянный фильтр), а затем в вакууме, получая жёлтое масло. Остаток растворяли в циклогексане и наносили на

картридж, заполненный силикагелем (10 г). Картридж элюировали в градиенте смесью этилацетат / циклогексан (0-10 %). Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме досуха, получали 1-этил-7-метил-1H-индол-2-карбальдегид в виде бледно-жёлтого масла (0.97 г).

LCMS (Метод В): Rt 1.15 мин,  $MH^+$  188.

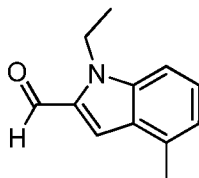
**Интермедиат 12:** 1-Этил-5-метил-1H-индол-2-карбальдегид



Получали аналогично Интермедиату 11 из 1-этил-5-метил-1H-индола.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.88(1H, s), 7.55(2H, m), 7.38(1H, s), 7.27(1H, dd), 4.56(2H, q), 2.41(3H, s), 1.26(3H, t)

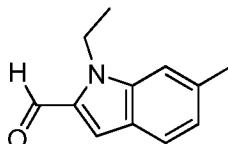
**Интермедиат 13:** 1-Этил-4-метил-1H-индол-2-карбальдегид



Получали аналогично Интермедиату 12 из 1-этил-4-метил-1H-индола.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.91(1H, s), 7.54(1H, s), 7.47(1H, d), 7.33(1H, t), 6.98(1H, d), 4.58(2H, q), 2.55(3H, s), 1.27(3H, t).

**Интермедиат 14:** 1-Этил-6-метил-1H-индол-2-карбальдегид

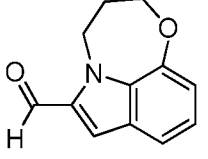
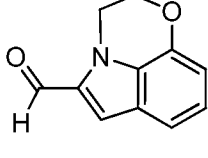
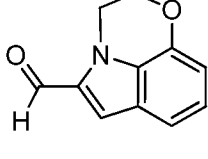
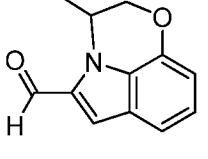
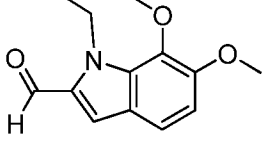


Получали аналогично Интермедиату 12 из 1-этил-6-метил-1H-индола.

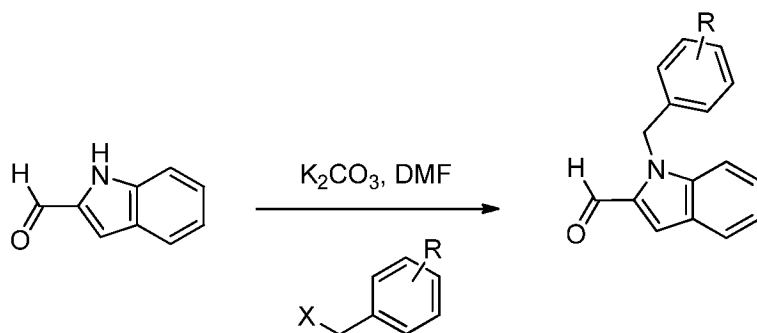
LCMS (Метод В): Rt = 1.17 мин,  $MH^+$  = 188.0

Другие интермедиаты в приведённой ниже таблице получали аналогично Интермедиату 11:

Интермедиат	Альдегид	LCMS
<b>15:</b> 1-Этил-7-(метилокси)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1-этил-7-(метилокси)-1H-индола)		LCMS (Метод В) Rt = 1.15 мин, $MH^+$ = 204.0

Интермедиат	Альдегид	LCMS
<p><b>16:</b> 3,4-Дигидро-2H-[1,4]оксазепино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-6-карбальдегид (получали из 3,4-дигидро-2H-[1,4]оксазепино[2,3,4-<i>hi</i>]индола).</p>		<p>LCMS (Метод В): Rt = 1.01 мин, МН+ = 202.0</p>
<p><b>17:</b> 2,3-Дигидро[1,4]оксазепино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-карбальдегида (получали из 2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индола (получение этого интермедиата известно из заявки: WO 2000006564 А1)).</p>		<p>LCMS (Метод В): Rt = 0.94 мин, МН+ = 188.0.</p>
<p><b>17:</b> 2,3-Дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-карбальдегид (получали из 2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индола (получение этого интермедиата известно из заявки: WO 2000006564 А1)).</p>		<p>LCMS (Метод В): Rt = 0.94 мин, МН+ = 188.0.</p>
<p><b>18:</b> 3-Метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-карбальдегид (получали из 3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол (получение этого интермедиата описано в <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> <b>1987</b>, 9, 2079)).</p>		<p>LCMS (Метод В): Rt = 1.03 мин, МН+ = 202.0</p>
<p><b>19:</b> 1-Этил-6,7-диметокси-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1-этил-6,7-диметокси-1H-индола).</p>		<p>LCMS (Метод В): Rt = 1.08 мин, МН+ = 234.0</p>

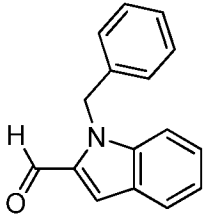
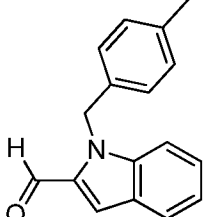
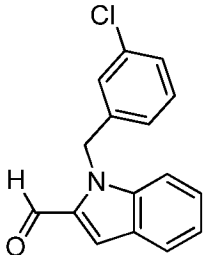
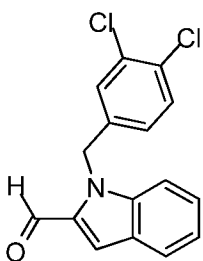
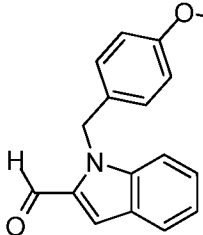
Общий метод алкилирования индолов с применением  $K_2CO_3$  и необязательно замещенного  $ArCH_2X$  (где X обозначает галоген) в DMF:

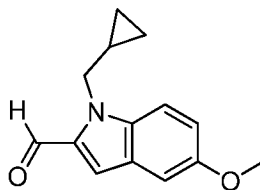


Соответствующий бензилгалогенид (1 экв.) прибавляли к суспензии 1H-индол-2-карбальдегида (1 экв.) и карбоната калия (1 экв.) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1.7 M) при rt в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100 ° C-110 ° C и перемешивали в течение 2-20 ч. Затем реакцию останавливали, добавляя воду. Органические вещества экстрагировали EtOAc или Et<sub>2</sub>O (3x) и объединённые органические вытяжки промывали водой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт. Сырой продукт очищали, используя соответствующие соотношения EtOAc/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая надлежащий продукт.

Этим методом получали следующие соединения:

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<b>20:</b> 1-[(4-Хлорфенил)метил]-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 1-(бромметил)-4-хлорбензола).		44	LCMS (Метод B): Rt = 1.30 мин, MH <sup>+</sup> = 270.0
<b>21:</b> 1-[(4-Иодфенил)метил]-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 1-(бромметил)-4-иодбензола).		59	LCMS (Метод B): Rt = 1.35 мин, MH <sup>+</sup> = 361.9

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<p><b>22:</b> 1-(Фенилметил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегид (получали из 1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и бензил хлорида).</p>		81	LCMS (Метод А): Rt = 1.24 мин, МН <sup>+</sup> = 236.1
<p><b>23:</b> 1-[(4-Метилфенил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегид (получали из 1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 1-(бромметил)-4-метилбензола)</p>		35	LCMS (Метод В): Rt = 1.27 мин, МН <sup>+</sup> = 250.1
<p><b>24:</b> 1-[(3-Хлорфенил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегид (получали из 1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 3-хлорбензил бромида).</p>		78	LCMS (Метод В): Rt = 1.29 мин, МН <sup>+</sup> = 270.0
<p><b>25:</b> 1-(3,4-Дихлорбензил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегид (получали из 1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и (бромметил)-1,2-дихлорбензола).</p>		47	LCMS: (Метод В): Rt = 1.37 мин, МН <sup>+</sup> = 304.0.
<p><b>26:</b> 1-(4-Метоксибензил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегид (получали из 1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и (бромметил)-4-метоксибензола).</p>		7	LCMS: (Метод В): Rt = 1.20 мин, МН <sup>+</sup> = 266.1.

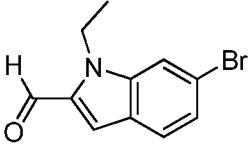
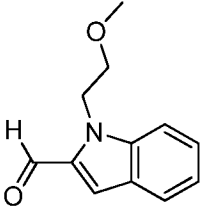
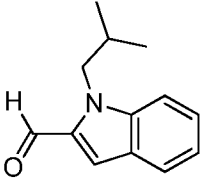
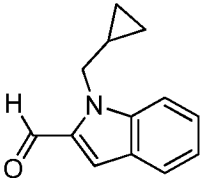
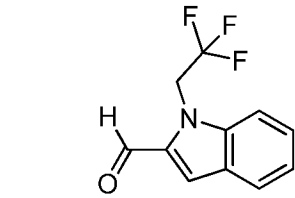
**Интермедиат 27:** 1-(Циклопропилметил)-5-(метилокси)-1*H*-индол-2-карбальдегид

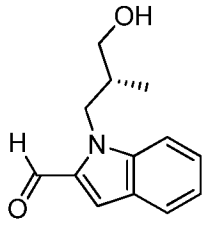
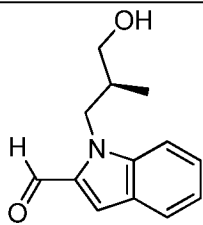
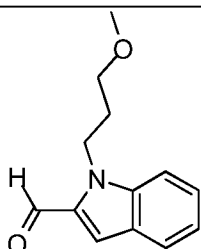
Раствор 5-(метилокси)-1*H*-индол-2-карбальдегида (489.1 мг, 2.79 ммоль, коммерческого, например, от Fluorochem) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (12 мл) добавляли в колбу, содержащую гидрид натрия (121.1 мг, 3.03 ммоль), и перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение 20 мин, затем порциями прибавляли (бромметил)циклопропан (0.35 мл, 3.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, а затем оставляли нагреваться до *rt* и перемешиваться в атмосфере азота в течение ночи (16 ч). Реакционную смесь гасили, добавляя воду (50 мл). Добавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (2 x 50 мл). LCMS водной смеси показала, что в ней ещё оставалось некоторое количество продукта. Водный слой дополнительно экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 60 мл) и объединённые органические вытяжки экстрагировали водой (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме, получая коричневое масло. Сырой продукт очищали на силикагеле (25 г). Элюировали с колонки в градиенте 0-50 % этилацетат / циклогексан. Нужные фракции собирали и упаривали в вакууме, получали коричневое масло – 1-(циклопропилметил)-5-(метилокси)-1*H*-индол-2-карбальдегид (555 мг, 87 %)

LCMS (Метод В): *Rt* = 1.14 мин, *MH*<sup>+</sup> = 230.1

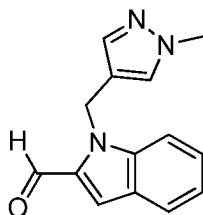
Другие соединения, указанные в нижеприведённой таблице, получали аналогично Интермедиату 27.

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<b>28:</b> 1-(Тetraгидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 4-(бромметил)тетрагидро-2 <i>H</i> -пирана (коммерческого, например, от Apollo Scientific)).		5 7	LCMS (Метод А): <i>Rt</i> = 1.08 мин, <i>MH</i> <sup>+</sup> = 244.1

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<b>29:</b> 6-Бром-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 6-бром-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Fluorochem)).		90	LCMS (Метод А): Rt = 1.26 мин, МН+ = 252.0
<b>30:</b> 1-[2-(Метилокси)этил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 2-бромэтил метилового эфира).		74	LCMS (Метод В): Rt = 0.99 мин, МН+ = 204.2
<b>31:</b> 1-(2-Метилпропил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 1-бром-2-метилпропана).		74	LCMS (Метод В): Rt = 1.25 мин, МН+ = 202.0
<b>32:</b> 1-(Циклопропилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и (бромметил)циклопропана).		47	LCMS (Метод А): Rt = 1.20 мин, МН+ = 200.1
<b>33:</b> 1-(2,2,2-Трифторэтил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегид (получали из 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната).		52	LCMS (Метод А): Rt = 1.12 мин, МН+ = 228.1.

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<b>34:</b> (R)-1-(3-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и (S)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich)).		28	LCMS (Метод В): Rt 0.91 мин, МН+ = 218.0.
<b>35:</b> (S)-1-(3-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и (R)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich)).		36	LCMS (Метод В): Rt 0.91 мин, МН+ = 218.2.
<b>36:</b> 1-(3-Метоксипропил)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и 1-бром-3-метоксипропана).		86	LCMS (Метод В): Rt = 1.03 мин, МН+ = 218.1.

**Интермедиат 37:** 1-[(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-индол-2-карбальдегид



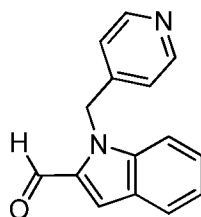
Раствор 1H-индол-2-карбальдегида (504 мг, 3.47 ммоль, коммерческого продукта, например, от Sigma-Aldrich) в N,N-диметилформамиде (DMF) (12 мл) добавляли в колбу,



содержащую гидрид натрия (280 мг, 7.00 ммоль), и перемешивали при *rt* в атмосфере азота в течение 1.5 ч. 4-(Бромметил)-1-метил-1*H*-пирозол (607.8 мг, 3.47 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (2 мл), прибавляли порциями к реакционной смеси при 0 ° С и оставляли перемешиваться в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до *rt* и оставляли перемешиваться в атмосфере азота в течение ночи (18 ч.). В реакционную смесь добавляли дополнительное количество 4-(бромметил)-1-метил-1*H*-пирозола (598.5 мг, 3.42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (2 мл) и перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и Et<sub>2</sub>O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 x 50 мл) и объединённые органические вытяжки экстрагировали (обратная экстракция) H<sub>2</sub>O (2 x 50 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали на силикагеле (50 г). Элюирование с колонки осуществляли в градиенте 15-100% системой ацетат/циклогексан. Нужные фракции собирали и упаривали, получая заданный продукт, - 1-[(1- метил-1*H*-пирозол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-карбальдегид (1.27 г, 65%)- в виде масла коричневого цвета.

LCMS (Метод В): *Rt* = 0.90 мин, *MH*<sup>+</sup> = 240.0

**Интермедиат 38:** 1-(4-Пиридинилметил)-1*H*-индол-2-карбальдегид

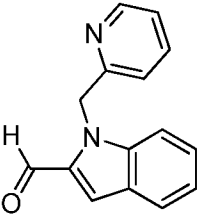
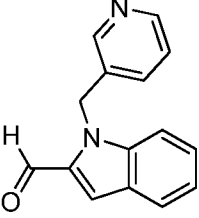


К суспензии гидрида натрия (0.716 г, 17.91 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (8.00 мл) добавляли раствор 1*H*-индол-2-карбальдегида (1 г, 6.89 ммоль, коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (16 мл) при *rt* в атмосфере азота. Через 1 ч порциями добавили 4-хлорметилпиридина гидрохлорид (1.356 г, 8.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *at* 0 ° С в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до *rt* при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли на 24 ч без перемешивания, а затем гасили, добавляя воду (100 мл). Добавили Et<sub>2</sub>O (100 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 50 мл) и объединённые органические вытяжки экстрагировали H<sub>2</sub>O (2 x 30 мл). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получая сырой продукт в виде масла коричневого цвета. Сырой продукт очищали на силикагеле (50 г) в градиенте 40% этилацетат/циклогексан → 100 % этилацетат/циклогексан. Нужные фракции объединяли

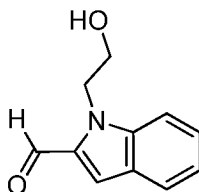
и упаривали в вакууме, получали продукт – 1-(4- пиридинилметил)-1H-индол-2-карбальдегид (469 мг, 1.985 ммоль, выход 28.8 %) в виде масла коричневого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.61$  мин,  $MH^+ = 237.1$

Другие интермедиаты, указанные в приведённой ниже таблице, получали аналогично Интермедиату 38:

Интермедиат	Альдегид	Выход /%	LCMS
<b>39:</b> 1-(2-Пиридинилметил)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида и 2-(хлорметил)пиридина).		6	LCMS (Метод В): $R_t = 0.86$ мин, $MH^+ = 237.1$
<b>40:</b> 1-(3-Пиридинилметил)-1H-индол-2-карбальдегид (получали из 1H-индол-2-карбальдегида и 3-(хлорметил)пиридина).		8	LCMS (Метод В): $R_t = 0.66$ мин, $MH^+ = 237.1$

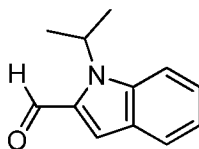
**Интермедиат 41:** 1-(2-Гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбальдегид



Раствор 1,3-диоксолан-2-она (97 мг, 1.099 ммоль), 1H-индол-2-карбальдегида (145 мг, 0.999 ммоль, коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) и гидроксида натрия (4.00 мг, 0.100 ммоль) (измельчённые гранулы) в N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) нагревали при 140 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и гасили, добавляя воду (30 мл) и Et<sub>2</sub>O (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 30 мл). Объединённые органические вытяжки экстрагировали водой (2 x 30 мл), а затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде тёмного масла. Сырой продукт очищали на силикагеле (25 г) в градиенте 100 % циклогексана → 100 % этилацетат/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая продукт – 1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбальдегид (50 мг, 0.264 ммоль, выход 26.5 %) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.77$  мин,  $MH^+ = 190.1$

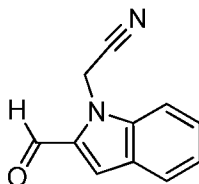
**Интермедиаг 42:** 1-(1-Метилэтил)-1*H*-индол-2-карбальдегид



В колбу, содержащую 1*H*-индол-2-карбальдегид (500 мг, 3.44 ммоль, коммерческий, например, от Sigma-Aldrich) и карбонат цезия (2245 мг, 6.89 ммоль), при  $r_t$  добавляли ацетонитрил (50 мл). Затем по каплям прибавляли 1-метилэтил метансульфонат (1.180 мл, 6.89 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $r_t$  в течение 1 ч, а затем нагревали до  $95^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и сырой продукт распределяли между водой (100 мл) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде коричневого масла. Сырой продукт очищали на силикагеле (25 г) в градиенте 0 % циклогексана  $\rightarrow$  25 % ацетат/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали продукт – 1-(1-метилэтил)-1*H*-индол-2-карбальдегид (219 мг, 1.170 ммоль, выход 34.0 %) в виде твердого вещества коричневого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.16$  мин,  $MH^+ = 188.1$

**Интермедиаг 43:** (2-Формил-1*H*-индол-1-ил)ацетонитрил

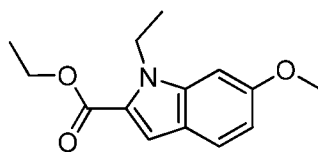


К *N,N*-диметилформамиду (DMF) (8 мл) и 1*H*-индол-2-карбальдегиду (502 мг, 3.46 ммоль, коммерческому, например, от Sigma-Aldrich) добавляли *трет*-бутоксид калия (578 мг, 5.15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при  $r_t$  в течение 1 ч. К реакционной смеси по каплям прибавляли 2-хлорацетонитрил (0.44 мл, 6.95 ммоль) и раствор нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до  $r_t$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь снова нагревали до  $65^\circ\text{C}$  и перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавляли 2-хлорацетонитрил (1.1 мл) и перемешивали в атмосфере азота при  $65^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до  $r_t$  и перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и продукт извлекали диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 50 мл). Органические вытяжки объединяли и промывали (обратная промывка)

водой (2 x 50 мл). Органический слой собирали, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме, получали твёрдое вещество чёрного цвета. Сырой продукт очищали в минимальном объёме DCM и очищали на силикагеле (25 г), элюируя в градиенте 0-65 % раствором этилацетат/циклогексан. Нужные фракции собирали и упаривали в вакууме, получали коричневое масло – (2-формил-1*H*-индол-1-ил)ацетонитрил (92 мг, 14 %). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.87$  мин, продукт не ионизируется при корректном отношении  $m/z$ .

**Интермедиат 44:** Этил 1-этил-6-(метокси)-1*H*-индол-2-карбоксилат



6-Метокси-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (502 мг, 2.63 ммоль, коммерческую, например, от Amfinesom Inc.) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (5 мл) при перемешивании в атмосфере азота добавляли в круглодонную колбу, содержащую карбонат калия (1.495 г, 10.82 ммоль). К реакционной смеси добавляли бромистый этил (1 мл, 13.40 ммоль) и оставляли перемешиваться в атмосфере азота при 80 °С (15 ч). Затем смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество бромистого этила (0.5 мл), карбоната калия (828 мг) и *N,N*-диметилформамида (DMF) (5 мл) и оставляли перемешиваться в течение 3 ч при 100 °С. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получали твёрдое вещество белого цвета (~5.2 г). Это твёрдое вещество сушили в вакууме. Вес образца соответствовал выходу >100 % и, предположительно, содержал 12.5 % нужного продукта с неорганическими примесями. Никакой очистки не проводили и сырой продукт использовали на следующей стадии.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.30$  мин,  $MH^+ = 248.1$

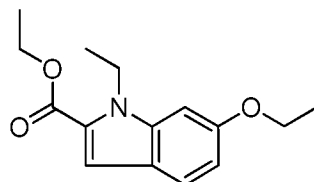
Другие соединения, указанные в приведённой ниже таблице, получали аналогично

Интермедиату 44:

Интермедиат	Сложный эфир	LCMS
<b>45:</b> Этил 1-этил-6-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксилат (получали из 6-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-карбоновой кислоты (коммерческой,		LCMS (Метод В): $R_t = 1.32$ мин, $MH^+ = 235.9$

Интермедиат	Сложный эфир	LCMS
например, от Apollo Scientific)).		

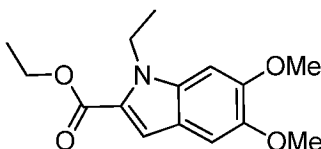
**Интермедиат 46:** Этил 6-этокси-1-этил-1H-индол-2-карбоксилат



Раствор 6-этокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (434 мг, 2.115 ммоль, коммерческой, например, от ACBBlocks) в DMF (5 мл) в атмосфере аргона добавляли к карбонату калия (1.461 г, 10.570 ммоль). Добавляли бромистый этил (0.789 мл, 10.570 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80 °С в течение выходных. Растворитель упаривали в вакууме, получали сырой продукт этил 6-этокси-1-этил-1H-индол-2-карбоксилат (4.028 г, 15.420 ммоль) в виде твёрдого вещества почти белого цвета. Его использовали в последующей реакции без очистки, в виде сырого вещества.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.38$  мин,  $MH^+ = 262.11$ .

**Интермедиат 47:** Этил 1-этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-карбоксилат

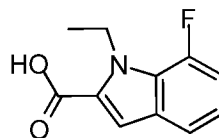


Этил 5,6-диметокси-1H-индол-2-карбоксилат (300 мг, 1.204 ммоль, коммерческий, например, от Alfa Aesar) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) и полученный раствор охлаждали на ледяной бане. Медленно прибавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (58.6 мг, 1.465 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться на ледяной бане в течение 1 ч, затем прибавляли иодистый этил (0.144 мл, 1.805 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $t_f$  в течение ночи, гасили, добавляя нас.  $NH_4Cl$  (водн.). Добавляли воду и EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали последовательно 2M раствором NaOH(водн.), а затем водой. Органическую фазу пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и растворитель удаляли в вакууме, получали сырой продукт в виде твёрдого вещества оранжевого цвета. Этот продукт очищали хроматографией на колонке SP4, используя картридж с силикагелем SNAP (20 г), колонку элюировали с помощью 0-50% EtOAc в циклогексане (10CV), а затем 50 % EtOAc (5CV). Нужные фракции объединяли и растворитель удаляли

в вакууме, получали твёрдое вещество белого цвета. Это вещество сушили в вакуумном шкафу в течение ночи, получали титульное соединение (305 мг) в виде твёрдого вещества белого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.14$  мин,  $MH^+ = 278.0$ .

**Интермедиат 48:** 1-Этил-7-фтор-1*H*-индол-2-карбоновая кислота

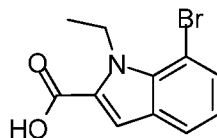


К раствору 7-фториндолкарбоновой кислоты (500 мг, 2.79 ммоль, коммерческой, например, от Matrix Scientific) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (771 мг, 11.2 ммоль), а затем бромистый этил (521 мкл, 6.98 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 ° C в течение 2 ч, затем снова добавляли бромистый этил (521 мкл, 6.98 ммоль) и карбонат калия (771 мг, 11.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 ° C ещё в течение 2 ч, затем упаривали при пониженном давлении, получали около 2 г сырого продукта в виде твёрдого вещества бежевого цвета.

Продукт суспендировали в смеси растворителей THF (20 мл), воды (20 мл) и MeOH (5 мл), затем прибавляли LiOH моногидрат (401 мг, 9.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $rt$  в течение 16 ч, затем упаривали при пониженном давлении. К полученному сырому продукту прибавляли 2N HCl (20 мл, водный раствор) и полученное твёрдое вещество бежевого цвета фильтровали при пониженном давлении, затем промывали водой и снова сушили при пониженном давлении, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества бежевого цвета (436 мг, 75 %).

LCMS (муравьиная кислота)  $MH^+ = 208.0$ ,  $R_t 1.03$  мин

**Интермедиат 49:** 7-Бром-1-этил-1*H*-индол-2-карбоновая кислота

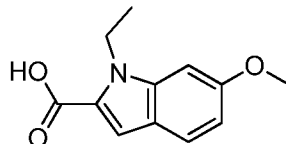


К раствору этил 7-бром-1*H*-индол-2-карбоксилата (1.11 г, 3.73 ммоль, коммерческая, например, от Chem-Impex International Inc.) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (2.06 г, 14.92 ммоль), а затем бромистый этил (1.4 мл, 18.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 ° C в течение 1.5 ч, затем упаривали при пониженном давлении. К сырому продукту добавляли LiOH (0.844 г, 35.2 ммоль), а затем THF (20 мл), воду (20 мл) и MeOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при  $rt$  в течение 16 ч, затем упаривали при пониженном давлении. К реакционной смеси добавляли 2N HCl (водн.) и полученный осадок фильтровали при пониженном

давлении, промывали 2N HCl, затем водой и сушили при пониженном давлении, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества белого цвета (905 мг, 90 %).

LCMS (муравьиная)  $MH^+ = 267.3/270.1$ ,  $R_t = 1.13$  мин

**Интермедиаг 50:** 1-Этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-карбоновая кислота



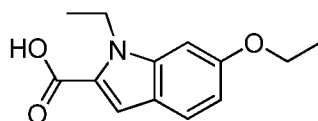
К гетерогенной смеси этил 1-этил-6-метокси-1*H*-индол-2-карбоксилата (по оценке 657 мг заданного исходного вещества, ~5.2 г сырого продукта с неорганическими примесями из предыдущей стадии) в смеси тетрагидрофурана (THF) (20 мл), воды (20 мл) и метанола (5 мл) прибавляли гидроксида лития моногидрат (316 мг, 13.20 ммоль) и смесь перемешивали при  $rt$  в течение ночи (~18 ч). К реакционной смеси добавляли дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (314.2 мг) и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. К реакционной смеси прибавляли дистиллированную воду (5 мл) и гидроксида лития моногидрат (302.3 мг) и оставляли перемешиваться в течение ночи при  $rt$ . Реакционную смесь упаривали в вакууме и добавляли 2M HCl (20 мл). Полученный твёрдый осадок отфильтровывали и промывали водой. Твёрдое вещество бежевого цвета собирали и сушили в высоком вакууме в течение 3 ч, получали 1-этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (429 мг, 97 %).

LCMS (Метод B):  $R_t = 0.93$  мин,  $MH^+ = 220.1$

Другие соединения, указанные в приведённой ниже таблице, получали аналогично Интермедиагу 50:

Интермедиаг	Кислота	LCMS
<b>51:</b> 1-Этил-6-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-карбоновая кислота (получали из этил 1-этил-6-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-карбоксилата).		LCMS (Метод A): $R_t = 0.65$ мин, $[M-H]^- = 206.1$

**Интермедиаг 52:** 6-Этокси-1-этил-1*H*-индол-2-карбоновая кислота

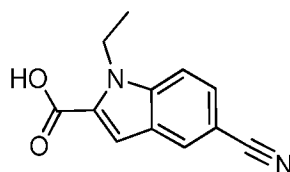


Моногидрат гидроксида лития (331 мг, 7.89 ммоль) добавляли к суспензии этил 6-этокси-1-этил-1*H*-индол-2-карбоксилата (4.1 г сырого продукта с предыдущей стадии, по оценке 553 мг, 2.115 ммоль заданного исходного вещества) в смеси THF (10 мл), воды (10

мл) и MeOH (2.5 мл). После перемешивания в течение 7 ч добавляли ещё моногидрат гидроксида лития (331 мг, 7.89 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при rt и снова добавляли гидроксид лития в виде моногидрата (533 мг, 12.70 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч при rt реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая твёрдое вещество бежевого цвета. К остатку при перемешивании добавляли HCl (14 мл 2 М раствора). Полученное твёрдое вещество отфильтровывали в вакууме промывали водой, а затем сушили в высоком вакууме (HVAC), получали заданный продукт 6-этокси-1-этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (431 мг, 1.848 ммоль, выход 87 %) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.

LCMS (Метод А): Rt = 0.67 мин, MH<sup>+</sup> = 234.15

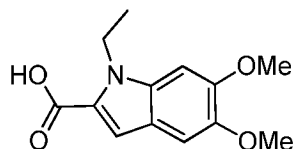
**Интермедиа́т 53:** 5-Циано-1-этил-1H-индол-2-карбоновая кислота



Диметилсульфоксид (DMSO) (20 мл) в атмосфере азота добавляли в колбу с гидроксидом калия (471 мг, 8.40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 10 мин при rt. К реакционной смеси добавляли этил 5-циано-1H-индол-2-карбоксилат (500 мг, 2.334 ммоль, коммерческий, например, от ACB Blocks Ltd.) и перемешивали в атмосфере азота в течение 2.5 ч при rt. По каплям прибавляли бромистый этил (0.296 мл, 3.97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при rt в течение 1 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя воду (50 мл). Прибавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 50 мл) и объединённые органические вытяжки промывали рассолом (1 x 50 мл). Затем органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали этил 5-циано-1-этил-1H-индол-2-карбоксилата (338 мг, 1.395 ммоль, выход 59.8 %) в виде белого воска. Водный раствор подкисляли до pH=4, добавляя 5.0 М HCl, белый осадок отфильтровывали и оставляли в вакуумном шкафу на ночь, получали белый порошок – 5-циано-1-этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (328 мг, 1.531 ммоль, выход 65.6 %).

LCMS (Метод В): Rt 0.86 мин, MH<sup>+</sup> = 214.9.

**Интермедиа́т 54:** 1-Этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-карбоновая кислота

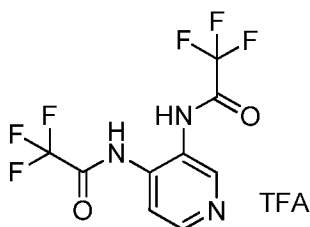




Этил 1-этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-карбоксилат (305 мг, 1.100 ммоль) растворяли в смеси воды (2 мл), метанола (1 мл) и тетрагидрофурана (THF) (4 мл). К этому раствору прибавляли гидроксид лития, моногидрат (138 мг, 3.30 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться в течение ночи. Растворитель отгоняли в вакууме и полученное твёрдое вещество снова растворяли в смеси THF (4 мл) и воды (2 мл). Реакцию оставляли на ночь. Затем раствор нагревали при 40 ° C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и полученное твёрдое вещество сушили в вакуумном шкафу в течение выходных. Получали титульное соединение в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (302 мг).

LCMS (Метод В): Rt 0.80 мин, МН+= 249.9.

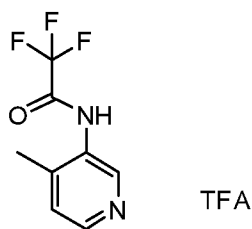
**Интермедиат 55:** *N,N'*-3,4-Пиридиндиилбис(2,2,2-трифторацетамид), соль трифторуксусной кислоты



К раствору пиридин-3,4-диамина (1 г, 9.16 ммоль, коммерческого, например, от Sigma-Aldrich) в дихлорметане (DCM) (28 мл) при rt по каплям прибавляли TFAA (3.24 мл, 22.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Через ~15 мин образовался "шар" из твёрдого вещества. LCMS анализ жидкости показал, что в ней присутствует главным образом продукт, тогда как анализ твёрдого вещества показал присутствие главным образом исходного вещества. Реакционную смесь диспергировали с помощью ультразвука в течение 1 ч. Во время ультразвукового воздействия реакционную смесь слабо нагревали (~35 ° C), твёрдое вещество исчезало, но в результате образовывалась двухфазная смесь. Анализ верхнего слоя показал главным образом продукт, а анализ нижнего слоя показал продукт, отсутствие исходного, но некоторое количество монозащищённого пиридина. Реакционную смесь упаривали в вакууме и сушили в вакууме в течение ночи, получали бесцветное вязкое масло, которое всё ещё содержало ~20 % монозащищённого пиридина. Для завершения реакции сырой продукт извлекали дихлорметаном (DCM) (10 мл) и добавляли TFAA (0.647 мл, 4.58 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 30 мин и упаривали в вакууме, получали *N,N'*-(пиридин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид), соль трифторуксусной кислоты (4.28 г, 8.76 ммоль, выход 96 %). Этот продукт использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

LCMS (Метод В): Rt = 0.82 мин,  $MH^+$  = 301.9

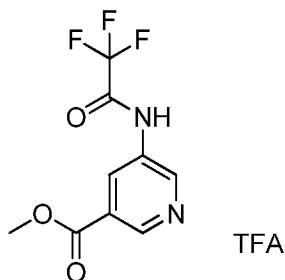
**Интермедиат 56:** 2,2,2-Трифтор-N-(4-метилпиридин-3-ил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты.



2,2,2-Трифторуксусный ангидрид (1.27 мл, 10.2 ммоль) осторожно добавляли к раствору 4-метилпиридин-3-амина (1 г, 9.25 ммоль, коммерческого, например, от Atlantic SciTech Group, Inc.) в безводном дихлорметане (10 мл). Полученный раствор перемешивали при гт в течение 5 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме, получали заданный продукт в виде твёрдого вещества светло-коричневого цвета (3.02 г, 100 %).

LCMS (Метод В): Rt 0.44 мин,  $m/z$  204.9 ( $MH^+$ ).

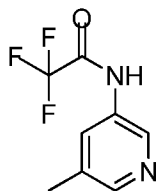
**Интермедиат 57:** Метил 5-(2,2,2-трифторацетамидо)никотинат, соль трифторуксусной кислоты



Получали аналогично Интермедиату 56, из метил 5-аминоникотината (коммерческого, например, от Sigma-Aldrich).

LCMS (Метод В): Rt = 0.75 мин,  $MH^+$  = 248.9

**Интермедиат 58:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-метилпиридин-3-ил)ацетамид

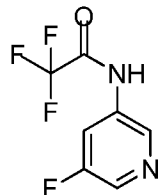


К 5-метилпиридин-3-амину (274 мг, 2.53 ммоль, коммерческому, например, от Sigma-Aldrich) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4 мл) прибавляли гидрид натрия (304 мг, 7.60 ммоль) и TFAA (0.716 мл, 5.07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли воду и продукт экстрагировали DCM (x3). Объединённые органические вытяжки упаривали, получали

коричневое масло, которое сушили в высоком вакууме, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества коричневого цвета (512 мг, 79 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.50 мин, МН+=205.0.

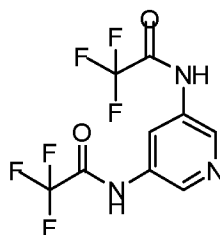
**Интермедиат 59:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-фторпиридин-3-ил)ацетамид



К 5-фторпиридин-3-амину (548 мг, 4.89 ммоль, коммерческому, например, от Fluorochem) в дихлорметане (DCM) (10 мл) прибавляли TFAA (0.898 мл, 6.35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в атмосфере азота в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали титульное соединение в виде коричневого масла (1.595 г, выход 96 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.74 мин, МН+=209.0.

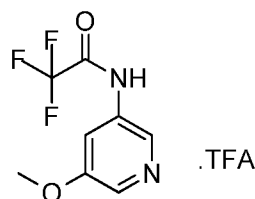
**Интермедиат 60:** N,N'-(Пиридин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид)



К пиридин-3,5-диамину (527 мг, 4.83 ммоль, коммерческому, например, от 3V Scientific Corporation) в дихлорметане (DCM) (10 мл) прибавляли TFAA (1.773 мл, 12.56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при rt в атмосфере азота. Растворитель удаляли и остаток промывали метанолом, подвергали азеотропной перегонке с DCM и сушили в вакууме в течение ночи, получали клейкое твёрдое вещество (2.2 г, выход 97 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.80 мин, МН+=302.0.

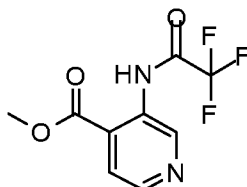
**Интермедиат 61:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-метоксипиридин-3-ил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты



К 5-метоксипиридин-3-амину (975 мг, 7.85 ммоль, коммерческому, например, от J&W Pharmed) в дихлорметане (DCM) (5 мл) прибавляли TFAA (1.442 мл, 10.21 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение выходных. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества коричневого цвета (2.0 г, выход 76 %).

LCMS (Метод В):  $R_t=0.65$  мин,  $MH^+=220.9$ .

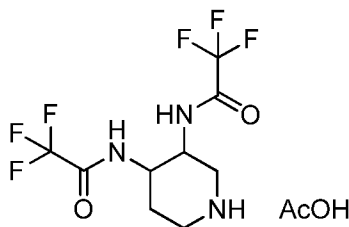
**Интермедиат 62:** Метил 3-(2,2,2-трифторацетидамино)изоникотинат



К метил 3-аминоизоникотинату (362 мг, 2.379 ммоль, коммерческому, например, от Atlantic Research Chemicals) в дихлорметане (DCM) (8 мл) прибавляли TFAA (0.437 мл, 3.09 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при  $rt$  в атмосфере азота в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме, получали твёрдое вещество бежевого цвета (850 мг, выход 97 %).

LCMS (Метод В):  $R_t=0.84$  мин,  $MH^+=248.9$ .

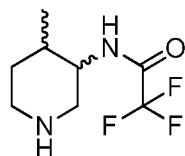
**Интермедиат 63:** *N,N'*-3,4-Пиперидиндиилбис(2,2,2-трифторацетидамин), соль уксусной кислоты



*N,N'*-(Пиридин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетидамин), соль трифторуксусной кислоты (780 мг, 1.879 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и гидрировали в проточном реакторе серии H-cube при  $100^\circ\text{C}$  и при давлении 100 бар ( $10^4$  кПа) с картриджом с 10 % Pd/C в качестве катализатора (CatCart) (100 мг, 0.940 ммоль) в течение ночи (впускной патрубком помещали в приёмник для непрерывной циркуляции реакционной смеси). LCMS анализ показал отсутствие исходного пиридина. Реакционную смесь упаривали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 x 15 мл), получали заданный продукт—*N,N'*-(пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетидамин), соль уксусной кислоты (686 мг, 1.868 ммоль, выход 99 %), в виде бесцветного масла. Этот продукт использовали в последующей реакции без дополнительной очистки или изучения характеристик.

LCMS (Метод В): Rt = 0.46 мин, MH<sup>+</sup> = 308.0

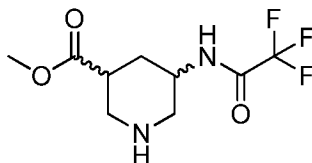
**Интермедиат 64:** 2,2,2-Трифтор-N-(4-метилпиперидин-3-ил)ацетамид



Раствор 2,2,2-трифтор-N-(4-метилпиперидин-3-ил)ацетамида, соли трифторуксусной кислоты (1.5 г, 4.71 ммоль), в уксусной кислоте (15 мл) пропускали через проточный реактор H-cube (скорость потока 1 мл/мин) при давлении 80 бар, 100 ° С, используя картридж с 10 % Pd/C катализатором. Рециркуляцию раствора в установке осуществляли в течение 6 ч, а затем раствор упаривали в вакууме. Остаток извлекали метанолом и элюировали метанолом, пропуская через картридж Aminopropyl (20 г). Собранные фракции упаривали в вакууме, получали заданный продукт в виде бесцветного масла (549 мг, 55 %). Продукт представлял собой смесь 2:1 *цис*- и *транс*-изомеров.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.42 (br. s., 1H), 6.88 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

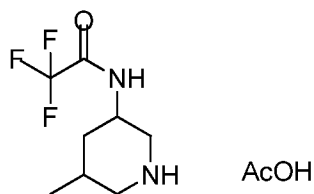
**Интермедиат 65:** Метил 5-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-3-карбоксилат



Получали аналогично Интермедиату 64 из метил 5-(2,2,2-трифторацетамидо)никотината, соли трифторуксусной кислоты. Продукт представлял собой смесь 1:1 *цис*- и *транс*- изомеров.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29 - 2.45 (m, 10H), 2.27- 1.74 (m, 4H).

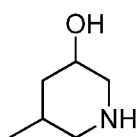
**Интермедиат 66:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид, соль уксусной кислоты, диастереомерная смесь



2,2,2-Трифтор-N-(5-метилпиридин-3-ил)ацетамид (512 мг, 2.508 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и гидрировали в реакторе серии H-Cube при 100 °С и давлении 100 бар, пропуская через картридж с катализатором (cat cart, CatCart) 10% Pd/C (100 мг, 0.940 ммоль) в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток сушили в высоком вакууме в течение 1 ч, получали коричневое масло, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (745 мг, 110 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.35 мин, МН+=211.0.

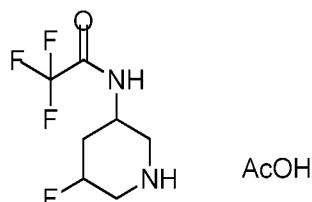
**Интермедиаг 67:** 5-Метилпиперидин-3-ол, диастереомерная смесь



5-Метилпиридин-3-ол (507 мг, 4.65 ммоль, коммерческий, например, от Alfa Aesar) в уксусной кислоте (30 мл) (~ 0.15M раствор) гидрировали в реакторе серии H-Cube, используя картридж с катализатором (cat-cart, CatCart) Pd/C (49.4 мг, 0.465 ммоль), при температуре 100 °С и давлении 100 бар и непрерывной рециркуляции в течение ночи при скорости потока 1 мл в минуту. Растворитель удаляли и остаток наносили на картридж 10 г SCX-2, промывали метанолом, а затем элюировали 2M раствором аммиака в метаноле. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали титульное соединение в виде жёлтого масла (458 мг, 86 %.)

LCMS (Метод В): Rt=0.38 мин, МН+=116.0.

**Интермедиаг 68:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-фторпиперидин-3-ил)ацетамид, диастереомерная смесь

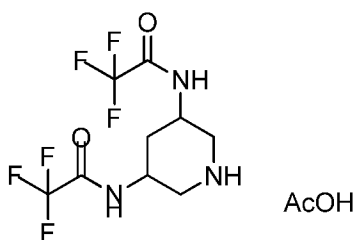


2,2,2-Трифтор-N-(5-фторпиридин-3-ил)ацетамид (800 мг, 3.84 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и гидрировали в проточном реакторе H-Cube при температуре 100 °С и давлении 100 бар с использованием картриджа с катализатором 10 % Pd/C (100 мг, 0.940 ммоль) в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи. Остаток снова растворяли в уксусной кислоте и гидрировали в проточном реакторе H-Cube при температуре 100 °С и давлении 100 бар с

использованием картриджа с катализатором 10 % Pd/C (100 мг, 0.940 ммоль) в течение 6 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали коричневое масло (331 мг, 31 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.29 мин, MH+=215.0.

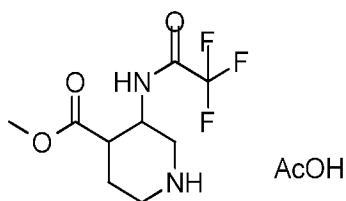
**Интермедиат 69:** N,N'-(Пиперидин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид), соль уксусной кислоты, диастереомерная смесь



N,N'-(Пиридин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид) (2.2 г, 7.31 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) гидрировали в реакторе H-Cube, используя картридж с катализатором (catcart) Pd/C (30 мг, 0.282 ммоль), при непрерывной рециркуляции в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали твёрдое вещество почти белого цвета, которое использовали далее в виде сырого продукта (2.023 г, 68 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.46 мин, MH+=308.0.

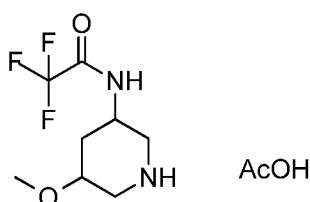
**Интермедиат 70:** Метил 3-(2,2,2-трифторацетило)пиперидин-4-карбоксилат, соль уксусной кислоты, диастереомерная смесь



Получали аналогично Интермедиату 69 из метил 3-(2,2,2-трифторацетило)изоникотината, соли трифторуксусной кислоты

LCMS (Метод В): Rt=0.34 мин, MH+=255.0.

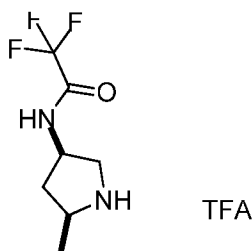
**Интермедиат 71:** 2,2,2-Трифтор-N-(5-метоксипиперидин-3-ил)ацетамид, соль уксусной кислоты, диастереомерная смесь



2,2,2-Трифтор-N-(5-метоксипиридин-3-ил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты (2000 мг, 5.98 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) гидрировали в реакторе H-Cube при 100 °С и давлении 100 бар в течение 78 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение выходных, получали коричневое масло (1.985 г, 116 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.37 мин, МН+ = 227.2.

**Интермедиат 72:** 2,2,2-Трифтор-N-((*цис*)-5-метилпирролидин-3-ил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты

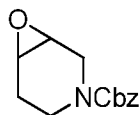


К (*цис*)-*трет*-бутил 4-амино-2-метилпирролидин-1-карбоксилату (120 мг, 0.599 ммоль), получение этого интермедиата описано в литературе: *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 142) в дихлорметане (DCM) (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0.167 мл, 1.198 ммоль) и TFAA (0.085 мл, 0.599 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение выходных. Реакционную смесь распределяли между DCM и водой (x3). Объединённые органические вытяжки промывали водой (x2) и растворитель удаляли, получали прозрачное масло, которое сушили в высоком вакууме в течение ночи, получали (*цис*)-*трет*-бутил 2-метил-4-(2,2,2-трифторацетидамо)пирролидин-1-карбоксилат (118 мг).

К (*цис*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамату (9 мг, 0.017 ммоль) в дихлорметане (DCM) (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи, получая коричневое масло (120 мг), которое использовали без очистки в следующей реакции.

LCMS (Метод В): Rt = 0.30 мин, МН+ = 197.1.

**Интермедиат 73:** Бензил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



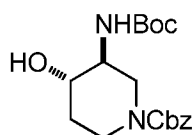
3-Хлорнадбензойную кислоту (16.79 г, 97 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота порциями к раствору бензил 5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (15.1 г, 69.5 ммоль) (коммерческого, например, от Fluorochem) в безводном дихлорметане (DCM) (100 мл), охлаждаемому в бане со льдом. Полученную смесь оставляли нагреваться



до rt и перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (100 мл) и слои разделяли. Органический слой по каплям при перемешивании прибавляли к 5 % водному раствору  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (200 мл). По окончании прибавления смесь перемешивали ещё в течение 1 ч, затем слои разделяли и водный слой экстрагировали (обратная экстракция) с помощью DCM (50 мл x 2). Органические вытяжки объединяли и промывали 5 % водным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 мл x 3), а затем рассолом (100 мл). На этой стадии тест на пероксид-ионы показал, что органический слой всё ещё содержит пероксид с концентрацией 25 мг/мл. Поэтому органические вытяжки добавляли при перемешивании к 5 % раствору  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (водн) (200 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 1 ч. Теперь тест на пероксид показал содержание пероксида  $<0.5$  мг/мл. Слои разделяли и водный слой дополнительно промывали DCM (2 x 50 мл). Затем объединённые органические вытяжки сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде масла бледно-золотого цвета. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (340 г Si), элюируя в системе 30->80 % EtOAc/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали титульное соединение – бензил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (12.75 г, 54.7 ммоль, выход 79 %) в виде бесцветного масла.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.88$  мин,  $MH^+ = 234.2$

**Интермедиаг 74:** *транс*-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Три отдельные реакции проводили в одних и тех же условиях реакции, представленных ниже. Поскольку количества реагента/растворителя меняются, конкретные количества указаны в таблице. Сырой продукт из трёх реакций объединяли для очистки, как указано:

Реагент/Растворитель:	Реакция 1	Реакция 2	Реакция 3
Бензил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (А)	4.37 г, 18.73 ммоль	4.45 г, 19.08 ммоль	3.94 г, 16.89 ммоль
DCM (В)	120 мл	100 мл	100 мл
Триэтиламин (С)	2.87 мл, 20.61	2.92 мл, 20.98	2.59 мл, 18.58

	ммоля	ммоля	ммоля
Вос <sub>2</sub> O (D)	4.35 мл, 18.73 ммоля	4.43 мл, 19.08 ммоля	3.92 мл, 16.89 ммоля

Раствор бензил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (А) в 25-30% водном растворе гидроксида аммония (150 мл, 3766 ммолей) и этаноле (100 мл) перемешивали в сосуде из сплава HASTC при 70 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь переносили в гб (круглодонную) колбу и упаривали в вакууме наполовину (осторожно: выделяется большое количество NH<sub>3</sub>). К полученному раствору прибавляли рассол (50 мл), органические вещества экстрагировали DCM (100 мл). Затем водный слой дополнительно экстрагировали 10 % MeOH/DCM (3 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали промежуточный первичный амин в виде жёлтого масла. К маслянистому остатку по каплям прибавляли дихлорметан (DCM) (B) и триэтиламин (C) и Вос<sub>2</sub>O (D). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. LCMS анализ показал полное превращение в два региомерных продукта со сходным Rt. К реакционной смеси добавляли нас. NH<sub>4</sub>Cl (водн) (100 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2 x 75 мл). Объединённые органические вытяжки сушили, пропуская через гидрофобный стеклянный фильтр, и растворитель удаляли в вакууме, получали белую смолу.

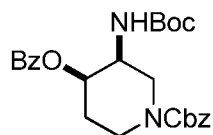
Сырой продукт из трёх реакций объединяли для очистки. Объединённый остаток растворяли в DCM, разделяли на две порции и очищали колоночной хроматографией на двух картриджах с 340 г силикагеля в градиенте 0-100 %, элюент этилацетат/циклогексан. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали два основных продукта:

Пик, элюируемый с колонки первым: *транс*-бензил 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (10.492 г, 29.9 ммоля, выход 59 %) в виде твёрдого вещества белого цвета (нежелательный региоизомер).

Пик, элюируемый с колонки вторым: *транс*-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (6.485 г, 18.51 ммоля, выход 37 %) в виде твёрдого вещества белого цвета (нужный региоизомер, указанный выше).

LCMS (Метод B): Rt = 0.96 мин, MН<sup>+</sup> = 351.2

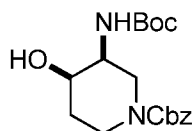
**Интермедиаг 75:** *цис*-Бензил 4-(бензоилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



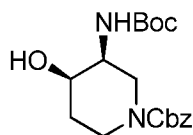
К раствору трифенилфосфина (5.83 г, 22.24 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (60 мл) добавляли DIAD (4.38 мл, 22.24 ммоль) и смесь перемешивали на ледяной бане в течение 15 мин, а затем оставляли нагреваться до *rt*. К этой суспензии прибавляли суспензию *транс*-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (6.495 г, 18.54 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (75 мл), а затем бензойную кислоту (2.72 г, 22.24 ммоль). Реакционная смесь стала прозрачной и превратилась в жёлтый раствор, её перемешивали в течение 2 ч. LCMS анализ показал образование продукта, однако SM пик перекрывался пиком побочного продукта, поэтому было трудно подтвердить полноту реакции. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле. Для этого остаток в DCM наносили на картридж, содержащий 340 г силикагеля, и очищали, пропуская элюент EtOAc/циклогексан в градиенте 0-40 %. Нужные фракции объединяли и растворитель упаривали в вакууме, получали сырой продукт *цис*-бензил 4-(бензоилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (8.11 г, 17.84 ммоль, выход 96 %) в виде масла бледно-жёлтого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.27$  мин,  $MH^+ = 455.3$ .

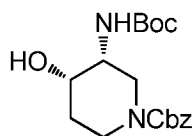
**Интермедиат 76:** *цис*-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



**Интермедиат 77:** (3*S*,4*R*)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



**Интермедиат 78:** (3*R*,4*S*)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Раствор карбоната калия (3.70 г, 26.8 ммоль) в воде (80 мл) прибавляли к раствору *цис*-бензил 4-(бензоилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

(8.11 г, 17.84 ммоль) в этаноле (160 мл) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме до 1/3 объёма и к полученной суспензии добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с использованием DCM (3 x 70 мл). Собранные органические вытяжки объединяли и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде бесцветного масла. Затем сырой продукт очищали колоночной хроматографией на картридже с силикагелем (340 г), элюент этилацетат/циклогексан, градиент 0-100 %. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали нужный продукт *цис*-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (5.54 г, 15.81 ммоль, выход 89 %) в виде белой пены.

LCMS (Метод В): Rt = 0.98 мин, МН<sup>+</sup> = 351.2

1 г рацемического продукта очищали хиральной хроматографией, используя хиральную HPLC Метод В. Изомеры успешно разделялись:

Изомер 1, полученный в виде бесцветного масла - (3*S*,4*R*)-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (405 мг, 1.156 ммоль, выход 6.48 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.97 мин, МН<sup>+</sup> = 351.2

Хиральная HPLC (Метод А): 100% *ee*.

Изомер 2, полученный в виде бесцветного масла - (3*R*,4*S*)-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (411 мг, 1.173 ммоль, выход 6.57 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.99 мин, МН<sup>+</sup> = 351.2

Хиральная HPLC (Метод А): 95% *ee*.

Остальные 4.5 г рацемата также подвергали хиральной очистке, используя хиральную HPLC Метод С. Изомеры успешно разделялись:

Изомер 1, полученный в виде бесцветного масла - (3*S*,4*R*)- бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1.94 г, 5.54 ммоль, выход 31.0 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.98 мин, МН<sup>+</sup> = 351.2

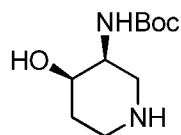
Хиральная HPLC (Метод А): 98.7% *ee*.

Изомер 2, полученный в виде бесцветного масла - (3*R*,4*S*)-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1.92 г, 5.48 ммоль, выход 30.7 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.97 мин, МН<sup>+</sup> = 351.1

Хиральная HPLC (Метод А): 96,3% *ee*.

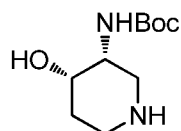
**Интермедиат 79:** *трет*-Бутил ((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Раствор (3*S*,4*R*)-бензил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1.94 г, 5.54 ммоль) в этаноле (48 мл) помещали в колбу для гидрирования, содержащую 10 % Pd/C (0.059 г, 0.554 ммоль), которую вакуумировали и заполняли N<sub>2</sub> (x3). Колбу снова вакуумировали, а затем заполняли H<sub>2</sub> (x3). Затем в бюретку помещали H<sub>2</sub> в количестве (объёмном), достаточном для завершения реакции, и систему перекрывали и содержимое колбы оставляли перемешиваться в атмосфере H<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOH (2 x 20 мл) и этилацетатом (2 x 20 мл). Объединённые фильтраты упаривали в вакууме, получали продукт - *tert*-бутил ((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (1.13 г, 5.22 ммоль, выход 94 %) - в виде маслянистого твёрдого вещества кремового цвета.

LCMS (Метод В): Rt = 0.40 мин, MH<sup>+</sup> = 217.1

**Интермедиат 80:** *tert*-Бутил ((3*R*,4*S*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Раствор бензил 3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (141 мг, 0.402 ммоль) в метаноле (8.05 мл) гидрировали в реакторе H-cube (условия: 25 ° C, автоматический H<sub>2</sub> режим, скорость потока 1 мл /мин) и 10 % Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Элюент упаривали в вакууме, получали требуемый *tert*-бутил (4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (85.1 мг, 0.393 ммоль, выход 98 %) в виде прозрачного масла.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 393K): 5.60 (1H, br s, NH), 3.77 (1H, dt, CH), 3.45 (1H, ddd, CH), 2.80 (1H, ddd, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.72 (1H, dd, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.63 (1H, dd, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.55-2.48 (1H, obs, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.59-1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.42 (9H, s, 3 x CH<sub>3</sub>).

#### Установление абсолютной конфигурации Интермедиатов 79 и 80

Абсолютную конфигурацию интермедиатов 79 и 80 определяли, используя неэмпирический анализ на основе изучения спектров VCD (кругового дихроизма, КД). По оценкам доверительный уровень этого отнесения составлял > 99%.

#### Теоретический анализ:

- Конформационный поиск: МОЕ стохастический конформационный поиск (csearch) с использованием силового поля MMFF94x
- Химическая модель: # opt freq=(noraman,vcd) b3lyp/dgdzvp

- Конформационный анализ: Относительную заселённость оценивали с использованием статистики Больцмана (классической)
- Ширина полосы по Лорентцу:  $6 \text{ см}^{-1}$
- Фактор частотной шкалы: 0.975
- Оценка границы доверительного интервала: анализ–программа CompareVOA (BioTools, Inc.)

#### Экспериментальная часть:

- Спектрометр: BioTools Chiral/IR-2X FT-VCD спектрометр, разрешение  $4 \text{ см}^{-1}$
- Диапазон частот:  $2000\text{-}800 \text{ см}^{-1}$
- РЕМ калибровка: РЕМ проверяли при  $1400 \text{ см}^{-1}$
- Параметры РЕМ запаздывания:  $\text{PEM1} = 0.250 * \lambda$ ;  $\text{PEM2} = 0.260 * \lambda$
- Метод сканирования: единичное 4 h сканирование; всего  $\# = 3120 \times 4 = 12480$  сканирований;  $t \sim 6 \text{ ч.}$ )
- Растворитель:  $\text{CDCl}_3$
- Концентрация:  $\sim 10 \text{ мг} / 250 \text{ мкл}$
- Коррекция по методу базовой линии: модифицированная полуразность ( $\text{VCDE1}$  (корр.) =  $\text{VCDE1}$  минус  $\text{VCDE2}$ ;  $\text{VCDE2}$  (корр.) =  $\text{VCDE2}$  минус  $\text{VCDE1}$ )
- Дополнительное преобразование: сглаживание 9 точек по методу Савицкого-Голая

#### Расчётный уровень достоверности

Границу доверительного интервала в данном исследовании оценивали, используя программу CompareVOA™ (BioTools, Inc.), автоматизированную систему количественной оценки уровня согласия между двумя наборами спектральных данных.

Степень достоверности (границы доверительного интервала) оценивали, используя абсолютные значения двух параметров: общее подобие окрестности для VCD корреляции ((TNS (VCD)) (total neighborhood similarity) и индекс (коэффициент, мера) сходства энантиомеров (ESI).

Значения степени достоверности на основе CompareVOA анализа представлены ниже:

Достоверность	*TNS (VCD) (диапазон)	*ESI (диапазон)	Граница доверительного интервала (CL) (диапазон)
Высокая	$\geq 70$	$\geq 60$	$> 99 \%$

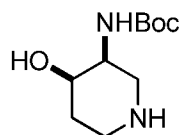
Средняя	60 – 70	50 – 60	95 – 99 %
Низкая	50 – 60	40 – 50	90 – 95 %
Ненадёжная	< 50	< 40	< 90 %

\*абсолютное значение

Результаты анализа CompareVOA: Спектральный диапазон: 1760-950  $\text{cm}^{-1}$

- Опущенная область: нет
- Область статистического анализа (минимум 400  $\text{cm}^{-1}$ ): 810  $\text{cm}^{-1}$
- Ширина треугольной весовой функции: 20  $\text{cm}^{-1}$
- TNS (VCD): 85.1 (абсолютное значение)
- ESI: 82.8 (абсолютное значение)
- Оптимизированный масштабный коэффициент: 0.975
- Расчётный доверительный уровень: > 99 %

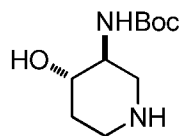
**Интермедиат 81:** (+/-)-*трет*-Бутил (*цис*-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Получали аналогично Интермедиату 80, из *цис*-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.31 (1H, br s, NH), 4.00-3.75 (2H, m, 2 x CH), 3.04-2.89 (2H, m, 2 x  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.81 (1H, dd,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.64 (1H, ddd,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.83-1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (9H, s, 3 x  $\text{CH}_3$ ).

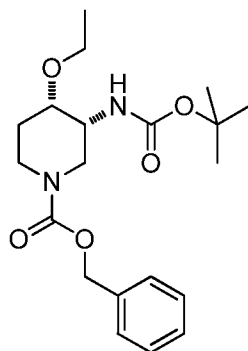
**Интермедиат 82:** (+/-)-*трет*-Бутил (*транс*-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Получали аналогично Интермедиату 80 из *транс*-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.74 (1H, br d, NH), 3.48 (1H, ddd, CH), 3.42-3.31 (1H, m, CH), 3.24 (1H, dd,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 3.04 (1H, dt,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.58 (1H, ddd,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.38 (1H, dd,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.02 (1H, dq,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.53-1.40 (10H, m,  $\text{CH}_A\text{H}_B$ , 3 x  $\text{CH}_3$ ).

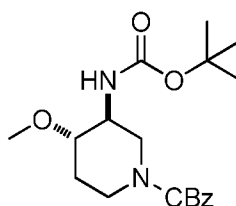
**Интермедиат 83:** (+/-)-(*цис*)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-этоксипиперидин-1-карбоксилат



Суспензию гидрида натрия (32.3 мг, 1.346 ммоль) в THF (9 мл) перемешивали в атмосфере азота на ледяной бане при 0 ° С. Добавляли раствор бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (393 мг, 1.122 ммоль) в THF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0 ° С. Реакционную смесь помещали в баню, содержащую лёд-NaCl при -25 ° С, и по каплям прибавляли трифторметансульфонат (0.159 мл, 1.234 ммоль). Через 10 мин баню со льдом и NaCl заменяли на баню со льдом и водой и реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Затем реакционную смесь перемешивали при rt в течение 4.5 ч и выдерживали в морозильнике в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной уксусной кислотой (15 капель) и растворитель упаривали при пониженном давлении, получали прозрачное масло.

Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), экстрагировали посредством NaHCO<sub>3</sub> (3 x 70 мл) и промывали рассолом (70 мл). Органические вытяжки объединяли и сушили, пропуская через гидрофобный стеклянный фильтр. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получали прозрачное масло. Остаток наносили на колонку с силикагелем SNAP (50 г) и очищали с использованием SP4, элюируя в градиенте 0-50 % EtOAc в циклогексане (15 CV (объёмов колонки)). Нужные фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, получали сырой продукт бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-этоксипиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0.159 ммоль, выход 14.14 %) в виде прозрачного масла. Его использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

**Интермедиат 84:** (+/-)-(*транс*)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат



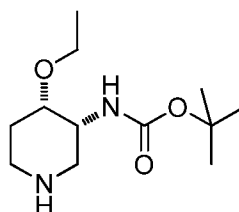
К охлаждаемому льдом раствору (*транс*)-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)



амино)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (553 мг, 1.578 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (20 мл) порциями прибавляли гидрид натрия (60 % в минеральном масле) (76 мг, 1.894 ммоль). После прибавления полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Затем по каплям при 0 °С прибавляли йодистый метил (0.118 мл, 1.894 ммоль). После прибавления смесь оставляли нагреваться до *rt* и перемешивали в течение 20 ч, затем смесь упаривали в вакууме. Остаток извлекали DCM и наносили на картридж Biotage SNAP (100 г). Элюировали EtOAc в циклогексане 0-60 %, 20 CV. Один основной продукт и немного более полярный минорный продукт – оба визуализировали с помощью TLC, обрызгивая ванилином. Основной продукт собирали, получали нужный продукт (336.3 мг) в виде твёрдого вещества белого цвета.

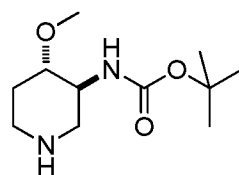
LCMS (Метод В):  $R_t = 1.11$  мин,  $MH^+ = 365.1$

**Интермедиат 85:** (+/-)-(*цис*)-*трет*-Бутил (4-этоксипиперидин-3-ил)карбамат



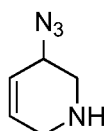
Раствор бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-этоксипиперидин-1-карбоксилата (54 мг, 0.143 ммоль) в MeOH (3 мл) гидрировали в реакторе серии H-cube (условия: 25 °С, автоматический H<sub>2</sub> режим, скорость потока 1 мл /мин) и картридж 10 % Pd/C CatCart 30. Растворитель упаривали при пониженном давлении, получали нужный продукт *трет*-бутил (4-этоксипиперидин-3-ил)карбамат (30 мг, 0.123 ммоль, выход 86 %) в виде прозрачного масла. Его использовали на следующей стадии без очистки.

**Интермедиат 86:** (+/-)-*трет*-Бутил ((*транс*)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат



Получали аналогично Интермедиату 85 из (3*S*,4*S*)-бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат

**Интермедиат 87:** (*R*)-3-Азидо-1,2,3,6-тетрагидропиридин

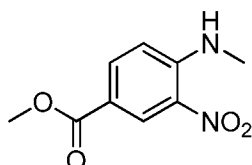


К раствору *трет*-бутил 5-азидо-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (получение этого интермедиата описано в *Synlett*, 2006, 13, 2109-2113) (56 мг, 0.250

ммоля) в DCM (5 мл) в атмосфере азота при rt прибавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 12.98 ммоля). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем упаривали в вакууме. Остаток извлекали DCM и промывали NaHCO<sub>3</sub> (нас.). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали до минимального объёма. Полученный таким образом продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (Метод B): Rt = 0.21 мин, MH<sup>+</sup> = 125.0

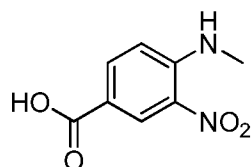
**Интермедиа́т 88:** Метил 4-(метиламино)-3-нитробензоат



Метиламин (2М в THF) (23.19 мл, 46.4 ммоля) прибавляли к раствору метил 4-хлор-3-нитробензоата (5 г, 23.19 ммоля) (например, от Lancaster Synthesis Ltd.) в N,N-диметилформамиде (DMF) (8 мл) при rt в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение ночи. В LCMS наблюдался пик основного продукта, но реакция не прошла полностью. Добавили дополнительное количество метиламина (2М в THF, 10 мл) и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 6 ч. Снова добавляли метиламин (2М в THF, 6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при rt и в течение 72 ч при 70 °С. Снова добавляли метиламин (2М в THF, 10 мл) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до rt, а затем при добавлении воды (50 мл) продукт выпадал. Полученную суспензию охлаждали до 0 °С, а затем фильтровали. Далее осадок промывали водой (3 x 25 мл) оставляли сушиться на фильтре в течение ~15 мин. Твёрдый осадок собирали и сушили в вакууме, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества жёлтого цвета (4.54 г, 21.60 ммоля, выход 93 %).

LCMS (Метод B): Rt = 0.69 мин, MH<sup>+</sup> = 197.2

**Интермедиа́т 89:** 4-(Метиламино)-3-нитробензойная кислота

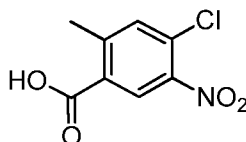


Метил 4-(метиламино)-3-нитробензоат (1.82 г, 8.66 ммоля) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофурана (THF) (41.4 мл) и воды (41.4 мл). К этому раствору прибавляли гидроксид лития (1.817 г, 43.3 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подкисляли, добавляя 5М HCl (~20 мл до pH ~5), выпадал жёлтый осадок, суспензию фильтровали и остаток промывали

дистиллированной H<sub>2</sub>O (2 x 30 мл). Осадок собирали и сушили в вакууме при 50 ° C, получали продукт – 4-(метиламино)-3-нитробензойную кислоту (1.43 г, 7.29 ммоль, выход 84 %)– в виде твёрдого вещества жёлтого цвета. Этот продукт использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

LCMS (Муравьиная кислота): Rt = 0.69 мин, MH<sup>+</sup> = 197.2

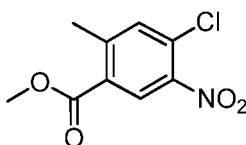
**Интермедиа́т 90:** 4-Хлор-2-метил-5-нитробензойная кислота



К 4-хлор-2-метилбензойной кислоте (2.4 г, 14.07 ммоль, коммерческой, например, от Sigma-Aldrich) прибавляли конц. серную кислоту (12 мл, 225 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до -20 ° C. При этой температуре добавляли дымящую азотную кислоту (0.754 мл, 16.88 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться до гт. Продолжали перемешивание ещё в течение 2 ч при гт. Реакционную смесь распределяли между водой (50 мл) и этилацетатом (2x50 мл). Слой этилацетата стоял в течение ночи, при этом в нём выпадали кристаллы. Эти кристаллы отфильтровывали, получали 4- хлор-2-метил-5-нитробензойную кислоту (389 мг, 1.804 ммоль, выход 12.83 %).

LCMS (Метод C): Rt 0.91 мин, MH<sup>+</sup> не виден.

**Интермедиа́т 91:** Метил 4-хлор-2-метил-5-нитробензоат



К 4-хлор-2-метил-5-нитробензойной кислоте (430 мг, 1.995 ммоль) в метаноле (10 мл) прибавляли 2М водный раствор соляной кислоты (10 мл, 20.00 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 ° C в течение ночи. Добавляли концентрированную соляную кислоту (200 мкл) и реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт. Добавляли воду (100 мл) и водный слой подщелачивали до pH 14 с помощью 2М водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Эти органические вытяжки were отставляли в сторону и использовали позже.

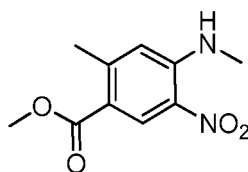
Водный слой подкисляли концентрированной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл) и эти органические вытяжки объединяли, сушили с помощью гидрофобного стеклянного фильтра и упаривали в вакууме, получали регенерированное исходное соединение. К регенерированному исходному соединению в метаноле (10 мл) добавляли 2М водный раствор соляной кислоты (10 мл, 20.00 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали при 80 ° С в течение 1 ч, а затем оставляли стоять при rt на выходные. Реакционную смесь охлаждали до rt. Добавляли воду (100 мл) и водный слой подщелачивали до рН 14, добавляя 2М водный раствор гидроксида натрия, и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл).

Органические вытяжки объединяли, добавляли ранее полученные органические вытяжки, сушили с помощью гидрофобного стеклянного фильтра и упаривали в вакууме, в остатке получали метил 4-хлор-2-метил-5-нитробензоат (326 мг, 1.420 ммоль, выход 71.2 %).

LCMS (Метод В): Rt 1.11 мин, МН<sup>+</sup> не виден.

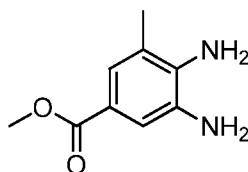
**Интермедиаг 92:** Метил 2-метил-4-(метиламино)-5-нитробензоат



К метил 4-хлор-2-метил-5-нитробензоату (321 мг, 1.398 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2.5 мл) прибавляли 2М раствор метиламина в THF (2.80 мл, 5.59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 ° С в течение ночи. Реакционную смесь продували током азота. Добавляли метанол (5 мл) и добавляли воду (5 мл), выпавшее твёрдое вещество отфильтровывали и сушили в вакуумном шкафу, получали метил 2-метил-4-(метиламино)-5-нитробензоат (264 мг, 1.177 ммоль, выход 84 %) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод В): Rt 1.02 мин, МН<sup>+</sup> = 225.

**Интермедиаг 93:** Метил 3,4-диамино-5-метилбензоат

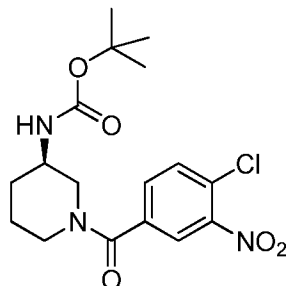


К 3,4-диамино-5-метилбензойной кислоте (1 г, 6.02 ммоль) (полученной, например, от Parkway Scientific LLC) в метаноле (30 мл) прибавляли 2М водный раствор соляной кислоты (30.1 мл, 60.2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65 ° С в течение двух ночей. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и наносили на 2 картриджа Isolute, содержащие 2 г Sorbent 103. Картриджи промывали водой и элюировали метанолом. Метанольные фракции упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в системе дихлорметан/метанол и очищали на колонке SPE (ТФЭ, для твердофазной экстракции) (аминопропилированный, 20 г), и элюировали 10 % раствором метанола в дихлорметане. Нужные фракции объединяли и упаривали при пониженном

давлении, получали заданный продукт метил 3,4-диамино-5-метилбензоат (620 мг, 3.44 ммоль, выход 57.2 %) в виде твёрдого вещества почти белого цвета.

LCMS (Метод В): Rt 0.50 мин, MH<sup>+</sup> 181.

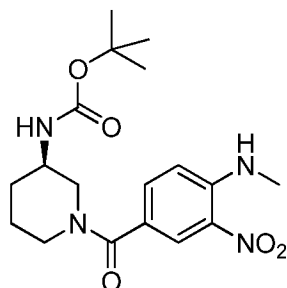
**Интермедиаг 94:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-хлор-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил) карбамат



4-Хлор-3-нитробензойную кислоту (30 г, 149 ммоль, коммерческую, например, от Apollo Scientific) смешивали с SOCl<sub>2</sub> (200 мл, 2756 ммоль) и перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Добавляли толуол (500 мл). Раствор, содержащий продукт, использовали на следующей стадии сразу же после упаривания растворителей. 4-Хлор-3-нитробензоилхлорид (29 г, 132 ммоль), (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамат (25 г, 124 ммоль) и DIPEA (66 г, 512 ммоль) перемешивали в DCM (300 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0 °С – 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили (лёд/H<sub>2</sub>O, ~100 г) и добавляли HCl (до pH 1). Органическую фазу промывали NaHCO<sub>3</sub> (водн., 100 мл, до pH 8), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH = 80:1. Получали титульное соединение (30 г).

LCMS (Метод В): Rt = 1.06 мин, M+H<sup>+</sup> = 384.1

**Интермедиаг 95:** 1,1-Диметилэтил ((3*R*)-1-[4-(метиламино)-3-нитрофенил] карбонил}-3-пиперидинил)карбамат

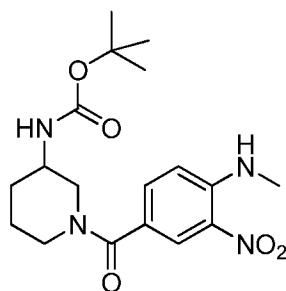


К раствору 1,1-диметилэтил (3*R*)-3-пиперидинилкарбамата (1.460 г, 7.29 ммоль, коммерческого, например, от Apollo Scientific Ltd.), 4-(метиламино)-3-нитробензойной кислоты (1.43 г, 7.29 ммоль) и HATU (2.77 г, 7.29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (50 мл) добавляли DIPEA (2.55 мл, 14.58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Добавляли воду (200 мл) и Et<sub>2</sub>O (200 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O (2 x 200 мл)

и объединённые органические вытяжки промывали водой (2 x 50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали масло ярко-жёлтого цвета. Сырой продукт очищали на силикагеле (100 г), элюент EtOAc/циклогексан в градиенте 40 % → 100 % EtOAc. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали продукт в виде твёрдого вещества оранжево-золотистого цвета – 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил] карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (2.76 г, 7.29 ммоль, выход 100 %)

LCMS (Метод В): Rt = 0.96 мин, MН<sup>+</sup> = 379.3

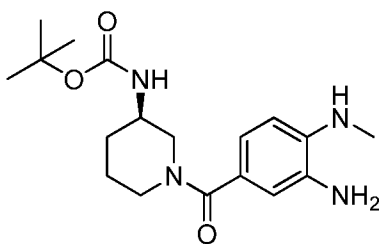
**Интермедиат 96:** 1,1-Диметил (1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат



Получали аналогично Интермедиату 95 из 1,1-диметилэтил (+/-)-3-пиперидинилкарбамата (1.460 г, 7.29 ммоль, коммерческого, например, от Apollo Scientific Ltd.) и 4-(метиламино)-3-нитробензойной кислоты с выходом 57 %.

LCMS (Метод В): Rt = 0.96 мин, MН<sup>+</sup> = 379.2

**Интермедиат 97:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат



Этот интермедиат получали одним из нижеприведённых методов, А или В:

**Метод А:**

(*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (400 мг) растворяли в метаноле (примерно 18 мл) и раствор гидрировали в присутствии 5 % палладия на угле (картридж CatCart) или 10 % палладия на угле (картридж CatCart) в проточном реакторе гидрирования (H-Cube, условия: автоматический H<sub>2</sub> режим, атм давление, комнатная температура) за один или два цикла. Раствор промывали также метанолом (60 мл) и упаривали в вакууме досуха, получали (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-

4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат в виде бледно-коричневой смолы (360 мг).

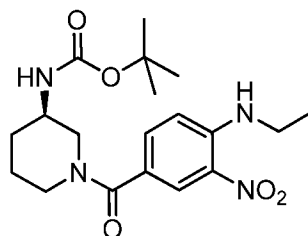
LCMS (Метод В):  $R_t = 0.71$  мин,  $MH^+ = 349$

**Метод В:**

(*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (2 г, 5.29 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли в продуктую колбу для гидрирования, содержащую палладий на угле (0.400 г, 3.76 ммоль), колбу с полученной смесью трижды вакуумировали и заполняли азотом, затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 44 ч. Из реакционной смеси удаляли водород, трижды вакуумируя колбу и заполняя её азотом, и реакционную смесь фильтровали через предварительно упакованный слой целита (10 г) (получали тёмно-зелёный раствор). Соответствующие фракции упаривали при пониженном давлении, получали 1.955 г твёрдого вещества тёмно-зелёного цвета. Остаток растворяли в DCM и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали в градиенте 0 % – 6 % 2M  $NH_3/MeOH$  в DCM в количестве 24CV. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, а затем подвергали азеотропной перегонке, получая нужный продукт, 1.916 г в виде твёрдого вещества серого цвета.

LCMS (Метод А):  $R_t = 0.85$  мин,  $MH^+ = 349$

**Интермедиаг 98:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-(этиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат

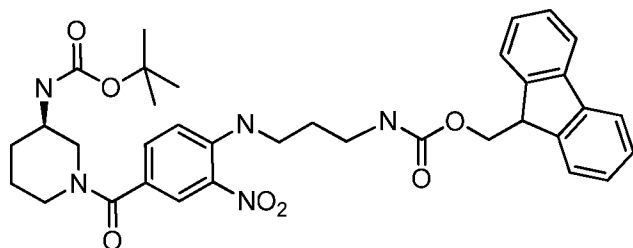


2M раствор этиламина в THF (5.21 мл, 10.42 ммоль) прибавляли к 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-хлор-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамату (500 мг, 1.303 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80 ° C. Спустя 30 мин снова добавляли 2M раствор этиламина в THF (5.21 мл, 10.42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80 ° C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (70 мл) и DCM (3 x 70 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр и пропуская ток водорода. Образец помещали в дихлорметан и очищали хроматографией, система Biotage SP4 (SNAP 100 г силикагеля), градиент 0-100 % циклогексан-этилацетат. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали нужный продукт (*R*)-*трет*-бутил (1-(4-

(этиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (225 мг, 0.573 ммоль, выход 44.0 %) в виде ярко-жёлтого вещества в стеклообразном состоянии.

LCMS (Метод В): Rt = 1.04 мин, МН+ 393.

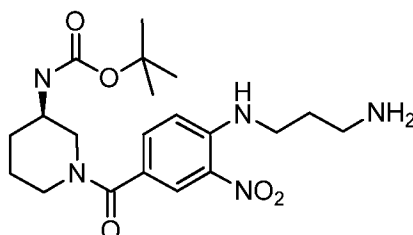
**Интермедиа́т 99:** 1,1-Диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-{[3-({[(9*H*-флуорен-9-илметил)окси]карбонил}амино)пропил]амино}-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат



К смеси (*R*)-*tert*-бутил (1-(4-((3-аминопропил)амино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (2.1 г, 4.98 ммоль), DIPEA (1.740 мл, 9.96 ммоль) и DCM (20 мл) при перемешивании и охлаждении на ледяной бане в течение 30 мин прибавляли (9*H*-флуорен-9-ил)метил карбонохлоридат (1.289 г, 4.98 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси прибавляли DCM (50 мл), промывали 2М водным раствором соляной кислоты (40 мл), затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и рассолом (40 мл), а затем сушили с помощью гидрофобного фильтра и упаривали в вакууме. Образец помещали в дихлорметан и очищали: система Biotage SP4 (SNAP 100 г силикагеля), градиент 0-100 % циклогексан-этилацетат, 10 объёмов колонки, затем выдерживание при 100 % циклогексан-этилацетат, 5 объёмов колонки. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, получая нужный продукт 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-{[3-({[(9*H*-флуорен-9-илметил)окси]карбонил}амино)пропил]амино}-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат (3.09 г, 4.80 ммоль, выход 96 %) в виде жёлтой пены as a yellow foam.

LCMS (Метод В): Rt 1.27 мин, МН+ 644.

**Интермедиа́т 100:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(4-((3-аминопропил)амино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат



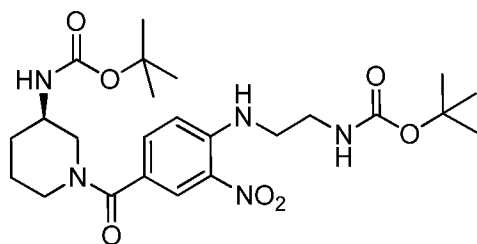
Пропан-1,3-диамин (10.97 мл, 130 ммоль) прибавляли к 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-хлор-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамату (2 г, 5.21 ммоль) и смесь



нагревали при перемешивании в атмосфере азота при 100 ° С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Образец подкисляли до pH 6, добавляя 2М раствор соляной кислоты в воде (40 мл), и подщелачивали до pH 12 при помощи 2М раствора гидроксида натрия. Затем смесь экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили, пропуская через гидрофобный фильтр (гидрофобную фритту) и упаривали и упаривали в вакууме, в остатке получали (*R*)-*трет*-бутил (1-(4-((3-аминопропил)амино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (2.18 г, 5.17 ммоль, выход 99 %).

LCMS (Метод В): Rt 0.71 мин, MH<sup>+</sup> 422

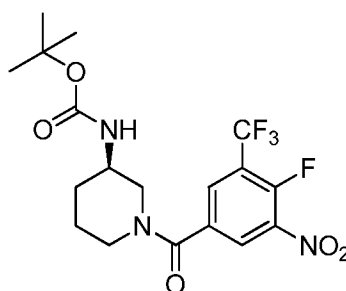
**Интермедиат 101:** 1,1-Диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-{[2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)этил]амино}-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат



*трет*-Бутил (2-аминоэтил)карбамат (2.06 мл, 13.03 ммоль) прибавляли к раствору 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-хлор-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамата (500 мг, 1.30 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Перемешивали в течение 21 ч при 100 ° С, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получали сырой продукт в виде тёмно-оранжевого масла. Остаток в DCM наносили на колонку, картридж SNAP (100 г силикагеля) и очищали с использованием SP4, элюируя в градиенте 0-5 % MeOH в DCM (15 CVs). Соответствующие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, получали сырой продукт 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(4-{[2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)этил]амино}-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат (682.4 мг, 1.344 ммоль, выход 103 %) в виде твёрдого вещества тёмно-жёлтого цвета. Этот продукт использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

LCMS (Метод В): Rt = 1.06 мин, MH<sup>+</sup> = 508.3

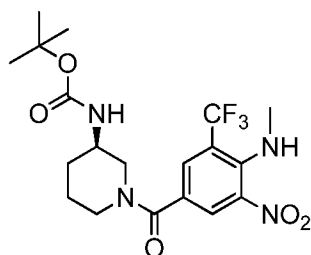
**Интермедиат 102:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат



Раствор 4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензойной кислоты (300 мг, 1.185 ммоль, коммерческого, например, от Fluorochem) в DCM (12 мл) вакуумировали 9 раз, по каплям прибавляли оксалилхлорид (0.208 мл, 2.371 ммоль), а затем DMF (0.075 мл, 0.968 ммоль). Наблюдали начало образования пузырьков газа. Перемешивали 4.5 ч в атмосфере азота, к реакционной смеси добавляли оксалилхлорид (0.052 мл, 0.593 ммоль), а затем DMF (18 мкл, 0.232 ммоль). Перемешивали 2 ч при *rt*, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получали твёрдое вещество почти белого цвета. Остаток растворяли в DCM (12 мл) и добавляли (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамат (261 мг, 1.304 ммоль, коммерческий, например, от Apollo Scientific) и DIPEA (0.414 мл, 2.370 ммоль). Перемешивали при *rt* в течение 18 ч, затем к реакционной смеси прибавляли (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамат (119 мг, 0.593 ммоль) с последующим прибавлением DIPEA (0.104 мл, 0.593 ммоль). Перемешивали 1 ч при *rt*, к реакционной смеси прибавляли DCM (20 мл), бикарбонат натрия (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали бикарбонатом натрия (3 x 50 мл), пропускали через гидрофобный фильтр (фритту) и растворитель упаривали при пониженном давлении, получали масло тёмно-оранжевого цвета. Остаток в DCM наносили на колонку с 25 г SNAP силикагеля и очищали с использованием SP4, элюируя в градиенте 0-50 % EtOAc в циклогексане (15 CVs). Соответствующие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, получали нужный продукт (*R*)-*трет*-бутил (1-(4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (419 мг, 0.962 ммоль, выход 81 %) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.21$  мин,  $MH^+ = 436.0$

**Интермедиат 103:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат

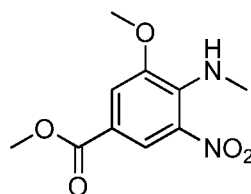


Метанамин (1.925 мл 2 М раствора в THF, 3.85 ммоль) прибавляли к раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (419 мг, 0.96 ммоль) в DMF (15 мл). Перемешивали при 80 ° С в течение 2 ч и раствор оставляли охлаждаться до *rt*. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток извлекали водой (50 мл). Добавляли EtOAc (50 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (4 x 50 мл). Органические вытяжки

объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток в DCM наносили на колонку с 50 г SNAP силикагеля и очищали при использовании SP4, элюируя в градиенте 0-50 % EtOAc в циклогексане (15 CVs). Соответствующие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении, получая нужный продукт (*R*)-*трет*-бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (400 мг, 0.90 ммоль, выход 93 %) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.15$  мин,  $MH^+ = 447.05$ .

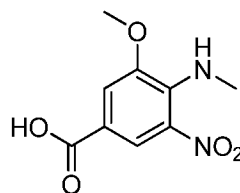
**Интермедиаг 104:** Метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоат



Метил 4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (коммерческий, например, от Apollo Scientific Ltd) (14 г, 57.0 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (140 мл) и охлаждали до  $\sim 0^\circ\text{C}$  на ледяной бане. При энергичном перемешивании из капельной воронки по каплям прибавляли метанамин (2М в THF) (114 мл, 228 ммоль) и смесь продували азотом и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь оставляли на выходные охлаждаться до *rt*. К реакционной смеси прибавляли воду (500 мл) и фильтровали в вакууме, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества оранжевого цвета (13.69 г).

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.04$  мин,  $MH^+ = 241.05$

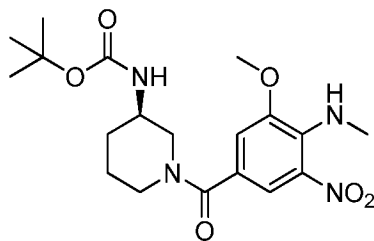
**Интермедиаг 105:** 3-Метокси-4-(метиламино)-5-нитробензойная кислота



К раствору метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоата (13.69 г, 57.0 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (THF) (100 мл) и воды (50.0 мл) прибавляли одной порцией гидроксид лития (4.09 г, 171 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 19 ч при *rt*. Реакционную смесь подкисляли водн. 2N HCl ( $\sim 50$  мл) до pH  $\sim 4$ . Полученную суспензию фильтровали и твёрдое вещество оранжевого цвета сушили в течение ночи, подсоединив к высоковакуумной линии, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества оранжевого цвета (11.09 г).

LCMS (Метод А):  $R_t = 0.51$  мин,  $MH^+ = 227.0$

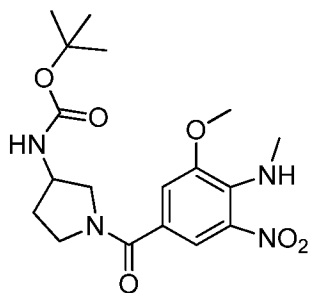
**Интермедиа́т 106:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат



К раствору 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензойной кислоты (11.09 г, 49.0 ммоль) и HATU (18.64 г, 49.0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (300 мл) добавляли DIPEA (17.13 мл, 98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Через ~1 мин после добавления DIPEA смесь при перемешивании стала мутной. Затем добавляли (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамат (9.82 г, 49.0 ммоль) и перемешивали в течение 1.5 ч, после чего LCMS показала, что реакция прошла полностью. К 5 мл реакционной смеси прибавляли нас. водн. раствор LiCl (5 мл) и Et<sub>2</sub>O (10 мл) и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 10 мл), объединённые органические вытяжки снова промывали водой (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде оранжевой смолы. Смолу растворяли в минимальном количестве DCM и очищали на колонке Si SNAP 25 г с использованием элюента 50-100 % этилацетат /циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, а затем подвергали азеотропной перегонке с циклогексаном и сушили в вакууме, получали нужный продукт, 281 мг, в виде твёрдого вещества оранжевого цвета. Остальную реакционную смесь упаривали в вакууме, удаляя некоторое количество DMF. Добавляли насыщенный водный раствор LiCl (300 мл) и Et<sub>2</sub>O (700 мл) и смесь разделяли. Водный слой повторно экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 700 мл), объединённые органические вытяжки снова промывали водой (1 л), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде оранжевой смолы. Её очищали с использованием картриджа с 340 г SNAP силикагелем, элюируя в градиенте 30 %-60 % этилацетата в циклогексане. Нужные фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества оранжевого цвета (19.4 г).

LCMS: (Метод В): Rt = 1.02 мин, MH<sup>+</sup> = 409.1

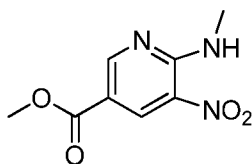
**Интермедиа́т 107:** *трет*-Бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пирролидин-3-ил)карбамат



Получали аналогично интермедиату 106 из 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензойной кислоты и *трет*-бутил пирролидин-3-илкарбамата (коммерческого, например, от TCI Europe).

LCMS (Метод В): Rt=0.98 мин, МН<sup>+</sup>=395.2,

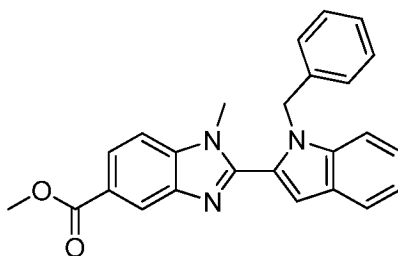
**Интермедиат 108:** Метил 6-(метиламино)-5-нитроникотинат



К раствору метил 6-хлор-5-нитроникотината (500 мг, 2.309 ммоль, коммерческого, например, от ButtPark) в безводном DMF (2.5 мл) прибавляли метиламин (2М в THF, 2.5 мл, 5 ммоль) – сразу же наблюдали выделение тепла, сопровождающееся окрашиванием в тёмно-жёлтый цвет и образованием осадка (ppt). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (воздушная атм. – неплотно закрытый сосуд) в течение ~20 мин. Добавляли новую порцию метиламина (2М в THF, 1.0 мл, 2 ммоль) и продолжали перемешивание ещё в течение ~40 мин. Большую часть растворителя упаривали, выдувая его током азота, а к (полутвёрдому) остатку прибавляли воду и добавляли DIPEA (~2 мл). Смесь несколько раз экстрагировали этилацетатом (твёрдое вещество не очень хорошо растворимо в этилацетате). Органические вытяжки объединяли, сушили (гидрофобный фильтр, фритта) и досуха упаривали в токе азота, получали жёлтое кристаллическое твёрдое вещество (436 мг).

LCMS (Method В): Rt=0.84 min, МН<sup>+</sup>=212.1.

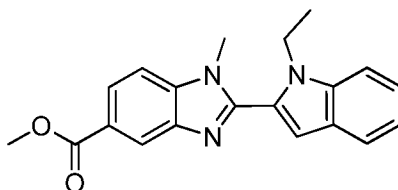
**Интермедиат 109:** Метил 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-карбоксилат



Гидросульфит натрия (2339 мг, 11.42 ммоль) растворяли в воде (4.0 мл) прибавляли к раствору метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (800 мг, 3.81 ммоль) и 1-(фенилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (896 мг, 3.81 ммоль) в этаноле (8 мл) при *rt* в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80 ° C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до *rt*. Добавляли воду (50 мл) и DCM (50 мл), образовалась неразделяемая суспензия, поэтому добавляли 1N HCl (20 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали 10 % раствором MeOH/DCM (2 x 25 мл) и объединённые органические вытяжки разбавляли MeOH (20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали сырой продукт в виде твёрдого вещества оранжевого цвета. Сырой продукт очищали на силикагеле (100 г) в градиенте циклогексан → 50 % этилацетат/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали продукт - метил 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксилат (621 мг, 1.570 ммоль, выход 41.3 %) - в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.30$  мин,  $MH^+ = 396.2$

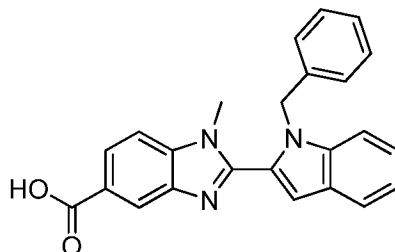
**Интермедиат 110:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Получали аналогично интермедиату 109 из 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида и метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (8 г, 38.1 ммоль).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.20$  мин,  $MH^+ = 334$ .

**Интермедиат 111:** 1-Метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоновая кислота

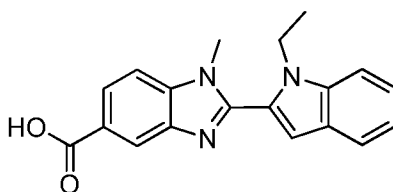


Метил 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоксилат (621 мг, 1.570 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (THF) (7.5 мл) и воды (7.5 мл) (соотношение 1:1). К этому раствору добавляли гидроксид лития (329 мг, 7.85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли

перемешиваться ещё в течение 16 ч при *rt*. Реакционную смесь подкисляли, добавляя 2М HCl (20 мл), и органические вещества экстрагировали 10 % раствором MeOH/DCM (20 мл). Водный слой промывали 10 % MeOH/DCM (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме, получали твёрдое вещество жёлтого цвета - 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоновую кислоту (607 мг, 1.591 ммоль, выход 101 %). Это соединение использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

LCMS (Метод В): Rt = 1.13 мин, MН<sup>+</sup> = 382.2

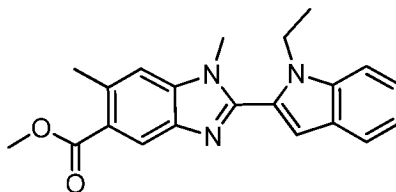
**Интермедиат 112:** 2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-карбоксилата (8 г, 24.00 ммоль) в THF (50 мл) прибавляли гидроксида лития моногидрат (5 г, 119 ммоль), а затем воду (50 мл). Смесь перемешивали при *rt* в сосуде с притёртой пробкой в течение 16 ч. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до *rt* и легколетучие вещества упаривали в вакууме. Оставшуюся негустую суспензию подкисляли до pH = 1, добавляя 2 М HCl (водн.). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой (400 мл). Твёрдое вещество сушили в вакуумном шкафу, получали титульное соединение в виде твёрдого вещества серого цвета (7.4 г, 23.17 ммоль, 97 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.02 мин; MН<sup>+</sup> = 320.

**Интермедиат 113:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

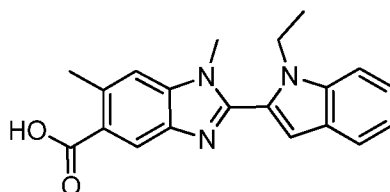


Метил 2-метил-4-(метиламино)-5-нитробензоат (260 мг, 1.160 ммоль), 1-этил-1H-индол-2-карбальдегид (201 мг, 1.160 ммоль) и гидросульфит натрия (606 мг, 3.48 ммоль) загружали в смесь этанола (3 мл) и воды (1.5 мл), и нагревали реакционную смесь при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония (75 мл) и этилацетатом (3 x 75 мл). Органические вытяжки объединяли,

сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр, и выпаривали в вакууме. Образец полученного продукта помещали в смесь метанол/дихлорметан (колонку предварительно сушили в вакуумной печи) и очищали, применяя SPE (силикагель, 50 г) в градиенте 0-50 % этилацетат/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и сушили в токе азота с получением требуемого продукта- метил 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксилата (249 мг, 0.717 ммоль, выход 61.8 %) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.25$  мин,  $MH^+ = 348$ .

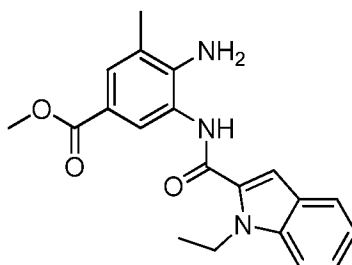
**Интермедиаг 114:** 2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновая кислота



Метил 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензимидазол-5-карбоксилат (245 мг, 0.705 ммоль) и лития гидроксида моногидрат (34 мг) перемешивали в смеси метанола (2 мл) и воды (1 мл) при  $r_t$  в течение ночи. Снова добавляли лития гидроксида моногидрат (34 мг) и нагревали реакционную смесь при 70 °С течение 2.5 дней. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и дихлорметаном (3 x 15 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр, и выпаривали в атмосфере азота с получением 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты (242 мг, 0.726 ммоль, выход 103 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.05$  мин,  $MH^+ = 334$ .

**Интермедиаг 115:** Метил 4-амино-3-(1-этил-1*H*-индол-2-карбоксамидо)-5-метилбензоат



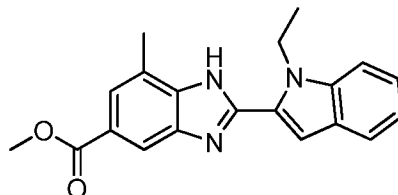
К смеси 1-этил-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (358 мг, 1.892 ммоль, коммерчески доступной, например, при получении из блоков енамина) и НАТУ (785 мг, 2.064 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (2 мл) добавляли DIPEA (0.901 мл, 5.16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $r_t$  в течение 15 мин. Добавляли метил 3,4-



диамино-5-метилбензоат (310 мг, 1.720 ммоль) и продолжали перемешивание ещё в течение 2 ч. Реакционную смесь продували током азота, остаток помещали в дихлорметан и очищали, используя SPE (аминопропилированный, 20 г), в качестве элюента применяли 10 % метанола в дихлорметане. Собирали соответствующие фракции и сушили в токе азота. Образец продукта помещали в дихлорметан и очищали, используя систему Biotage SP4 (SNAP, 100 г силикагеля) в градиенте 0-10 % 2М аммиака в смеси метанол-дихлорметан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта - метил 4-амино-3-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-метилбензоата (379 мг, 1.079 ммоль, выход 62.7 %) в виде твёрдого вещества коричневого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.10$  мин,  $MH^+ = 352$ .

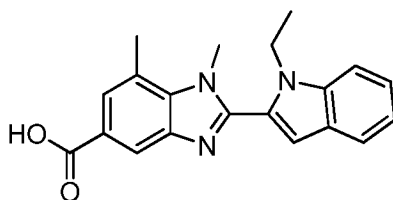
**Интермедиат 116:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Метил 4-амино-3-(1-этил-1H-индол-2-карбоксамидо)-5-метилбензоат (375 мг, 1.067 ммоль) и п-толуолсульфокислоты моногидрат (223 мг, 1.174 ммоль) загружали в толуол (30 мл) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток помещали в смесь метанол/дихлорметан (колонку сушили в вакуумной печи) и очищали, используя систему Biotage SP4 (SNAP, 50 г силикагеля) в градиенте 0-100 % циклогексан-этилацетат на 10 объёмов колонки и затем выдерживали в смеси 100 % циклогексан-этилацетат в количестве 5 объёмов колонки. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в при пониженном давлении с получением требуемого продукта - метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (105 мг, 0.315 ммоль, выход 29.5 %) в виде жёлтого твёрдого продукта.

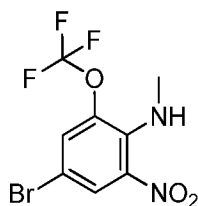
LCMS (Метод В):  $R_t = 1.27$  мин,  $MH^+ = 334$ .

**Интермедиат 117:** 2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1,4-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилату (101 мг, 0.303 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 60 % гидрид натрия в минеральном масле (18.18 мг, 0.454 ммоль), реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 90 мин. Затем добавляли метилйодид (0.022 мл, 0.348 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до *rt* и перемешивали в течение ночи. Снова добавляли 60 % гидрид натрия в минеральном масле (18.18 мг, 0.454 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (0.022 мл, 0.348 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Добавляли гидроксид лития (14.51 мг, 0.606 ммоль) и воду (0.5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Через реакционную смесь продували азот. К полученному твёрдому продукту добавляли HATU (173 мг, 0.454 ммоль) и N,N-диметилформамид (1 мл), затем добавляли DIPEA (0.159 мл, 0.909 ммоль) и после перемешивания при *rt* в течение 10 мин вводили (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамат (91 мг, 0.454 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при *rt* в течение ночи. Через реакционную смесь продували азот и распределяли между насыщенным водным раствором кислого углекислого натрия (10 мл) и этилацетатом (3 x 10 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр, и затем сушили в токе азота. В результате не происходило образования амида, вместо этого выделялись желательная карбоновая кислота и её алкилированный бензимидазольный региоизомер. Соответственно, остаток растворяли в DMSO (2 x 1 мл) и очищали, применяя MDAP (Метод В). Растворитель высушивали в токе азота, получали желательный продукт (6 мг) и его региоизомер (26 мг). Желательный продукт использовали при проведении последующей реакции без анализа на этой стадии.

**Интермедиат 118:** 4-Бром-N-метил-2-нитро-6-(трифторметокси)анилин

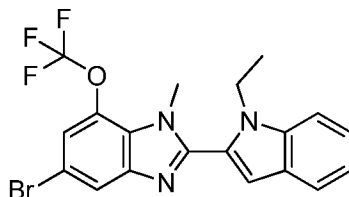


Раствор 4-бром-2-нитро-6-(трифторметокси)анилина (1 г, 3.32 ммоль, коммерчески доступен, например, в Apollo Scientific) в DMF (40 мл) охлаждали на ледяной бане в течение 10 мин, затем добавляли карбонат цезия (2.17 г, 6.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли йодметан (0.208 мл, 3.32 ммоль) и давали смеси нагреться до *rt* в атмосфере азота в течение 67 ч. К реакционной смеси снова добавляли йодметан (0.208 мл, 3.32 ммоль) и перемешивали ещё в течение 6 ч, затем распределяли между EtOAc и водой (по 200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл), объединённые органические вытяжки промывали водой (200 мл),

пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали при пониженном давлении, получали сырой продукт в виде коричневой смолы. Этот продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с применением системы растворителей DCM/циклогексан (0 – 30 %) с получением титульного соединения в виде твёрдого вещества оранжевого цвета (404 мг, выход 39 %).

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.33$  мин,  $M + NH_4^+ = 332.7$

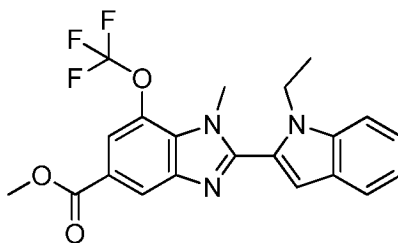
**Интермедиат 119:** 5-Бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол



Раствор дитионата натрия (780 мг, 3.81 ммоль) в воде (6.0 мл) добавляли в пробирку для микроволнового нагрева, которая была снабжена мешалкой и содержала раствор 4-бром-N-метил-2-нитро-6-(трифторметокси)анилина (400 мг, 1.27 ммоль) и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида (220 мг, 1.270 ммоль) в EtOH (12 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали в микроволновой печи до 100 ° C в течение 5 ч и затем оставляли охлаждаться. Полученную реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем добавляли сульфат натрия и отфильтровывали смесь, затем её упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали, используя хроматографию на колонке с силикагелем, элюируя системой растворителей DCM/циклогексан (от 40 до 100 %), получали титульное соединение в виде бесцветной смолы (309 мг, выход 56 %).

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.58$  мин,  $MH^+ = 438.1/440.1$

**Интермедиат 120:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

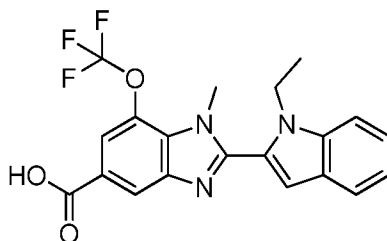


5-Бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол (149 мг, 0.34 ммоль), MeOH (0.206 мл, 5.10 ммоль), DIPEA (0.119 мл, 0.680 ммоль), DMAP (83 мг, 0.680 ммоль), гексакарбонил молибдена (47 мг, 0.178 ммоль) и ацетокси(2-(ди-о-толилфосфино)бензил)палладий (17 мг, 0.018 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (12 мл) в пробирке для микроволнового нагрева. Реакционный сосуд

герметизировали и нагревали в микроволновой печи до 180 ° С в течение 3 ч и затем оставляли охлаждаться. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением сырого титульного соединения (210 мг, выход > 99 %).

LCMS (Метод А): Rt = 1.46 мин, МН<sup>+</sup> = 418.2

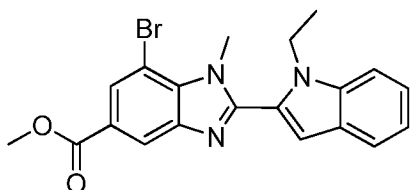
**Интермедиаг 121:** 2-(1-Этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору метил 2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (444 мг, 1.06 ммоль) в смеси THF (12 мл) и воды (6 мл) добавляли гидроксид лития (76 мг, 3.19 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 68 ч при rt, затем отфильтровывали через гидрофобный стеклянный фильтр и подкисляли до величины рН примерно 4, используя HCl (2 N). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл), полученные слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические слои пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Этот продукт помещали в IPA в колонку с 10 г аминопропил-модифицированного SPE, элюирование проводили с помощью IPA, затем 10 % HCl в IPA. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли, затем упаривали при пониженном давлении, получая сырое титульное соединение в виде твёрдого продукта коричневого цвета (121 мг, выход 28 %).

LCMS (Метод А): Rt = 0.93 мин, МН<sup>+</sup> = 404.1

**Интермедиаг 122:** Метил 7-бром-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

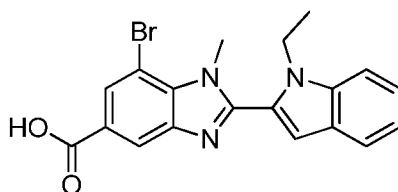


К раствору метил 3-бром-4-(метиламино)-5-нитробензоата (2.65 г, 9.17 ммоль, получение описано в Международной заявке WO 2010034796 A1) и 1-этил-1Н-индол-2-карбальдегида (2.16 г, 12.5 ммоль, коммерчески доступен, например, в Sigma Aldrich) в EtOH (70 мл) по каплям добавляли раствор дитионита натрия (3.4 г, 16.6 ммоль) в воде

(35.0 мл). Смесь промывали азотом, затем нагревали при 100 °С 16 ч в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем распределяли между DCM (100 мл) и водой (100 мл). Слои оставляли для разделения в течение примерно 1 ч, органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали через гидрофобный стеклянный фильтр и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный твёрдый продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя системой растворителей EtOAc/циклогексан (от 0 до 20 %), получали титульное соединение в виде твёрдого продукта жёлтого цвета (1.2 г, выход 32 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.40 мин, MH<sup>+</sup> = 412.0/414.0

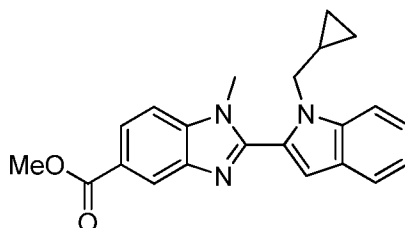
**Интермедиат 123:** 7-Бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



К перемешиваемой суспензии метил 7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (1.97 г, 4.78 ммоль) в смеси THF (40 мл) и воды (20 мл) добавляли гидроксид лития (229 мг, 9.56 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение выходных дней, затем подкисляли, добавляя HCl (2M, 40 мл). Полученную смесь распределяли между 10 % MeOH/90 % DCM (50 мл), затем водный слой снова экстрагировали с помощью 10 % MeOH/90 % DCM (50 мл). Объединённые органические вытяжки сушили над сульфатом натрия, затем пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали при пониженном давлении, получали титульное соединение в виде твёрдого продукта желтовато-белого цвета (1.67 г, выход 88 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.20 мин, MH<sup>+</sup> = 398.0/400.1

**Интермедиат 124:** Метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

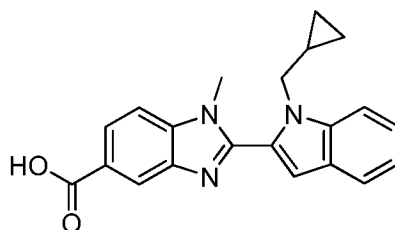


К раствору метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (6.6 г, 31.4 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (7.0 г, 35.2 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (100 мл/

50 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (16.4 г, 94.2 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, осуществляли мониторинг смеси методом LCMS, которая показала полное израсходование метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата. Добавляли воду и DCM и полученную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат = 5:1. Получали титульное соединение (7.0 г, 62 %)

LCMS (Метод D):  $R_t = 1.78$  мин,  $\text{M}^+ = 360.2$

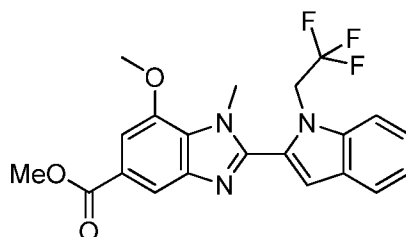
**Интермедиат 125:** 2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



К раствору метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (7.0 г, 195 ммоль) в смеси THF/вода (150 мл/150 мл) добавляли LiOH (4.10 г, 975 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при  $50^\circ\text{C}$ , затем упаривали и добавляли воду (10 мл). Полученную смесь нейтрализовали 2N HCl (50 мл), отфильтровывали и промывали водой и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Полученный твёрдый продукт сушили, получали титульное соединение (5.2 г, 78 %)

LCMS (Метод D):  $R_t = 1.62$  мин,  $\text{M}^+ = 346.2$ .

**Интермедиат 126:** Метил 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил) -1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



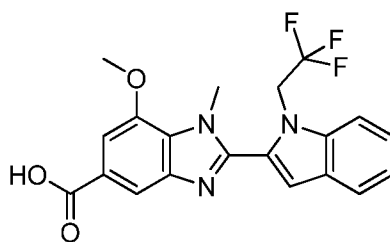
Суспензию гидросульфита натрия (541 мг, 2.64 ммоль) в воде (1.5 мл) добавляли к раствору метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоата (235 мг, 0.978 ммоль) и 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-карбальдегида (200 мг, 0.880 ммоль) в этаноле (3.5 мл) в пробирке для микроволнового нагрева объёмом 5 мл. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 5 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь упаривали *in vacuo*. К остатку бледно-жёлтого цвета добавляли диэтиловый эфир. Полученную суспензию отфильтровывали *in vacuo*. NMR и LCMS полученного твёрдого продукта показали, что

он являлся основным компонентом. Твёрдый продукт сушили в вакууме в течение ночи, получали сырое титульное соединение в виде продукта почти белого цвета – метил 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (700 мг, 0.755 ммоль, выход 86 %), который применяли для последующей реакции.

Однако LCMS и NMR фильтрата показали некоторое наличие продукта и примесей. Этот фильтрат упаривали *in vacuo*. К остатку добавляли дихлорметан и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (10 г), элюируя в градиенте смесью 0-30 % этилацетат/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением требуемого продукта – метил 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (49 мг, 0.117 ммоль, выход 13.35 %) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.29$  мин,  $MH^+ = 418.1$

**Интермедиат 127:** 7-Метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

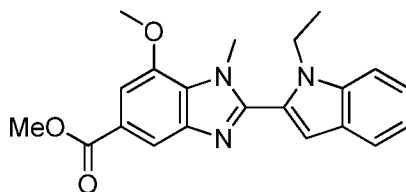


Смесь метил 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (318 мг, 0.762 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (63.9 мг, 1.524 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (5 мл) и воде (3 мл) перемешивали при *rt* в течение 2 ч. LCMS показала, что продукт не образовался. Поэтому снова добавляли гидроксида лития моногидрат (63.9 мг, 1.524 ммоль), и реакцию оставляли при перемешивании ещё на 2 ч. Продукт опять не получался, о чём свидетельствовала LCMS. Поэтому к реакционной смеси добавляли гидроксида лития моногидрат (128 мг, 3.05 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании на ночь при *rt*. LCMS показала, что реакция не произошла. Реакционную смесь упаривали и добавляли к остатку воду (40 мл). Органические вытяжки экстрагировали с помощью DCM (4 x 40 мл). Затем водный слой экстрагировали при помощи раствора 10 % MeOH/DCM (3 x 30 мл). Объединённые вытяжки в DCM и вытяжки в MeOH/DCM упаривали в отдельности. Спектры NMR партий в DCM и 10 % MeOH/DCM не содержали непрореагировавшего исходного эфира в качестве основного компонента. Обе партии объединяли и сушили в вакуумной печи в течение выходных дней.

Снова проводили реакцию гидролиза: смесь метил 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (230 мг, 0.551 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (46.2 мг, 1.102 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (4 мл) и воде (3 мл) перемешивали при rt с вечера и всю ночь в течение 24 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде (7 мл) и по каплям добавляли 2M HCl (водн.) до достижения величины pH 2. Полученный твёрдый продукт отфильтровывали *in vacuo*, промывали водой и затем сушили в вакуумной печи, получали требуемый продукт – 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (210.5 мг, 0.522 ммоль, выход 68.5 %) в виде твёрдого продукта почти белого цвета.

LCMS (Метод B): Rt = 1.13 мин, MH<sup>+</sup> = 404.1.

**Интермедиаг 128:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

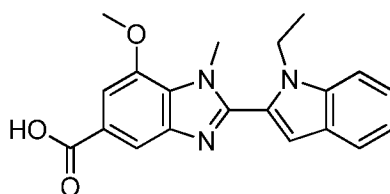


Раствор гидросульфита натрия (1.56 г, 7.62 ммоль) (6 мл) добавляли к суспензии метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоата (610 мг, 2.54 ммоль) и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида (440 мг, 2.54 ммоль) в этаноле (12 мл) в пробирке объёмом 10-20 мл для микроволнового нагрева. Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), отфильтровывали и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде твёрдого вещества почти белого цвета. Этот сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (100 г), применяя в качестве элюента смесь 60 %-100 % этилацетат/циклогексан. Полученный продукт сначала элюировали вблизи линии фронта растворителя и затем получали большое количество фракций, что позволяло предположить наличие плохой растворимости. Затем элюирование 50 % (20 % MeOH/DCM)/DCM снова привело к получению фракций, содержащих продукты. Соответствующие фракции из обеих колонок объединяли и упаривали *in vacuo* с получением твёрдого продукта почти белого цвета – метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (761 мг, 2.094 ммоль, выход 82 %), это соединение использовали без дальнейшей очистки.

LCMS (Метод B): Rt = 1.26 мин, MH<sup>+</sup> = 364.3.

**Интермедиаг 129:** 2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

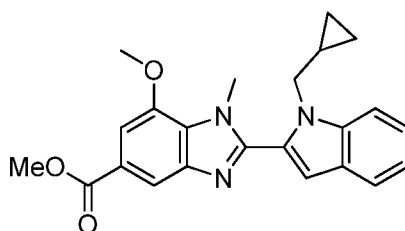




Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (761 мг, 2.094 ммоль) растворяли в смеси 1:1 тетрагидрофурана (THF) (12 мл) и воды (12 мл). К этому раствору добавляли гидроксид лития (60.2 мг, 2.51 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при *rt* в течение 16 ч. LCMS показала только небольшую степень конверсии. Затем добавляли гидроксид лития (60.2 мг, 2.51 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 24 ч. Реакция протекала очень медленно. Добавляли ещё порцию гидроксида лития (180 мг, 7.53 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 24 ч. Реакция не была ещё завершена, поэтому снова добавляли гидроксид лития (180 мг, 7.53 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение выходных дней- теперь по данным LCMS реакция была завершена. Реакционную смесь подкисляли (до pH ~5) путём добавления 2M HCl (~20 мл), и органические вытяжки экстрагировали с помощью 10 % MeOH/DCM (20 мл). Водный слой промывали 10 % MeOH/DCM (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки (в виде суспензии) концентрировали *in vacuo* с получением твёрдого продукта жёлтого цвета – 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (728 мг, 2.084 ммоль, выход 100 %). Это соединение использовали в последующих реакциях без дальнейшей очистки.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.08$  мин,  $MH^+ = 350.3$ .

**Интермедиат 130:** Метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

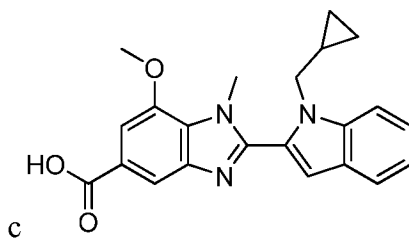


Раствор гидросульфита натрия (5.27 г, 25.7 ммоль) в воде (32.5 мл) добавляли к суспензии метил 3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоата (2.06 г, 8.58 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (1.709 г, 8.58 ммоль) в этаноле (65 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), отфильтровывали и упаривали *in vacuo*, получали сырой продукт в виде твёрдого вещества оранжевого цвета. Сырой продукт

очищали методом колоночной хроматографии на картридже с силикагелем (100 г) в градиенте 60 % EtOAc/циклогексан -> 100 % EtOAc/циклогексан. Полученный продукт элюировали и затем получали ряд фракций, что свидетельствовало о плохой растворимости в смесях EtOAc/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта в виде твёрдого вещества оранжевого, которое всё ещё было загрязнено. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на картридже с силикагелем (100 г), используя градиент 0 % EtOAc/DCM -> 10 % EtOAc/DCM. Соответствующие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта в виде твёрдого вещества – метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (2.185 г, 5.61 ммоль, выход 65.4 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.29 мин, MH<sup>+</sup> = 390.1.

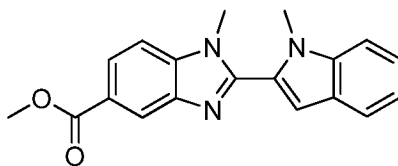
**Интермедиат 131:** 2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (2.185 г, 5.61 ммоль) растворяли в 1:1 смеси тетрагидрофурана (THF) (32 мл) и воды (32.0 мл). К этому раствору добавляли безводный гидроксид лития (1.177 г, 28.1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли добавлением 2M HCl (водн.) (50 мл) и органические вещества экстрагировали 10 % MeOH/DCM (20 мл). Водный слой промывали с помощью 10 % MeOH/DCM (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo*. LCMS подтвердила образование продукта. В водном слое оставалось большое количество нерастворимого вещества, его отфильтровывали и анализировали остаток. Данные LCMS свидетельствовали об образовании чистого продукта. Соединяли обе партии с получением почти белого твёрдого вещества - 2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (1.86 г, 4.95 ммоль, выход 88 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.12 мин, MH<sup>+</sup> = 376.1

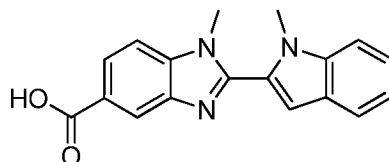
**Интермедиат 132:** Метил 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



Гидросульфит натрия (585 мг, 2.85 ммоль), растворённый в воде (1 мл), добавляли к раствору метил 4-(метиламино)-3-нитробензоата (200 мг, 0.952 ммоль) и 1-метил-1H-индол-2-карбальдегида (151 мг, 0.952 ммоль, коммерчески доступного, например, в Sigma-Aldrich) в этаноле (2 мл) при *rt* в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционной смеси давали охладиться до *rt*. Добавляли воду (50 мл) и DCM (50 мл) и полученные слои разделяли. Затем водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 25 мл) и объединённые органические вытяжки сушили ( $MgSO_4$ ) и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде твёрдого вещества жёлтого цвета. Этот сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии Biotage SP4 с использованием картриджа SNAP с 25 г силикагеля в градиенте циклогексан -> 50 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением твёрдого вещества жёлтого цвета - метил 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (133 мг, 0.416 ммоль, выход 43.8 %).

LCMS (Метод B):  $R_t = 1.12$  мин,  $MH^+ = 320.1$ .

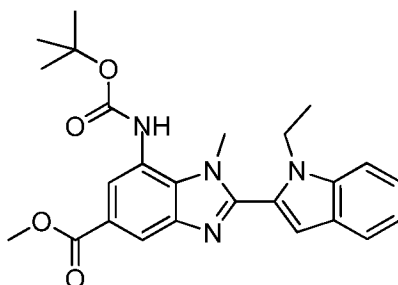
**Интермедиат 133:** 1-Метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Метил 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (133 мг, 0.416 ммоль) растворяли в 1:1 смеси тетрагидрофурана (THF) (2 мл) и воды (2 мл). К этому раствору добавляли гидроксид лития (87 мг, 2.082 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 1 ч при *rt*. LCMS показала в основном наличие исходного материала. Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 16 ч при *rt*. Затем реакционную смесь подкисляли добавлением 2 M HCl (20 мл) и органические вытяжки экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Желательный продукт едва растворялся в EtOAc и слой получался в виде суспензии. Водный слой промывали DCM (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки (в виде суспензии) упаривали *in vacuo* с получением твёрдого продукта жёлтого цвета - 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (148 мг, 0.485 ммоль, выход 116 %). Это соединение использовали для проведения последующих реакций без дальнейшей очистки.

LCMS (Метод В): Rt = 0.94 мин, МН+ = 306.1.

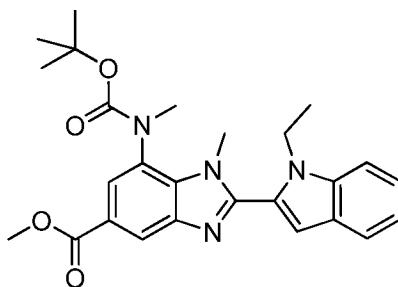
**Интермедиаг 134:** Метил 7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



В пробирку для микроволнового нагрева, снабжённую мембраной, добавляли метил 7-бром-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (500 мг, 1.213 ммоль), трет-бутилкарбамат (170 мг, 1.455 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (44.4 мг, 0.049 ммоль), Xantphos (112 мг, 0.194 ммоль) и карбонат цезия (553 мг, 1.698 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и барботировали N<sub>2</sub> через полученную реакционную смесь в течение 2 мин. Пробирку герметизировали и нагревали в микроволновой печи при 110 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путём добавления H<sub>2</sub>O (50 мл). Добавляли EtOAc (40 мл) и разделяли слои. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (2 x 40 мл) и сушили объединённые органические вытяжки (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде оранжевого масла. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии Biotage SP4 с использованием картриджа SNAP с 25 г силикагеля в градиенте EtOAc/циклогексан - > 30 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением продукта в виде пены - метил 7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (398 мг, 0.887 ммоль, выход 73.2 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.27 мин, МН+ = 449.3

**Интермедиаг 135:** Метил 7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

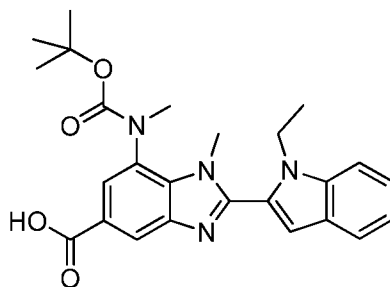


В сухую колбу добавляли метил 7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (398 мг, 0.887 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0 °С. Добавляли

гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (39.0 мг, 0.976 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0 °С и 30 мин при *rt*. Раствор снова охлаждали до 0 °С и добавляли метилйодид (0.083 мл, 1.331 ммоль). Давали реакционной смеси нагреться до *rt* и перемешивали в течение ~ 1 ч. Затем добавляли MeI (40 мкл) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 15 мин. Добавляли ещё порцию NaH (10 мг, 60% дисперсия в масле) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили путём добавления воды (10 мл) и органические вещества экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (20 мл). Затем водный слой промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки снова экстрагировали водой (2 x 20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде стеклообразного вещества почти белого цвета. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии Biotage SP4 с использованием картриджа SNAP с 25 г силикагеля в градиенте от 0 % EtOAc/циклогексана -> 30 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением продукта в виде белой пены - метил 7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (324 мг, 0.700 ммоль, выход 79 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.37 мин, MH<sup>+</sup> = 463.3

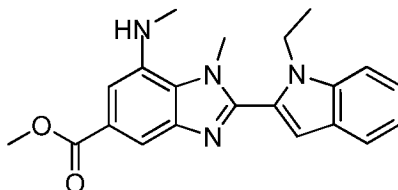
**Интермедиат 136:** 7-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Гидроксид лития (17.60 мг, 0.735 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (170 мг, 0.368 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (THF) (2 мл)/вода (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение ночи. Затем реакционную смесь подкисляли путём добавления 2M HCl (5 мл) и органические вещества экстрагировали с помощью 10 % MeOH/DCM (10 мл). Водный слой промывали 10 % MeOH/DCM (2 x 10 мл) и объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo* с получением 7-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (162 мг, 0.361 ммоль, выход 98 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.22 мин, МН+ = 449.2.

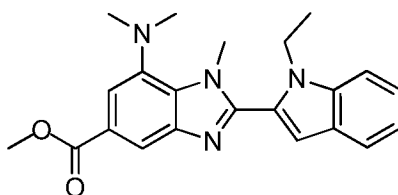
**Интермедиат 137:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат



В колбу, содержащую 7-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (154 мг, 0.333 ммоль) в дихлорметане (DCM) (2 мл), добавляли TFA (0.410 мл, 5.33 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 1.5 ч. Затем реакционную смесь гасили путём осторожного добавления реакционной смеси к перемешиваемому раствору NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Добавляли DCM (30 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 30 мл) и сушили объединённые органические вытяжки (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), затем упаривали их *in vacuo* с получением сырого продукта в виде твёрдого вещества белого цвета. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии Biotage SP4 с использованием картриджа SNAP с 25 г силикагеля в градиенте от 5 % EtOAc/циклогексан -> 40 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением продукта в виде твёрдого вещества кремового цвета - метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (120 мг, 0.331 ммоль, выход 99 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.13 мин, МН+ = 363.2.

**Интермедиат 138:** Метил 7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

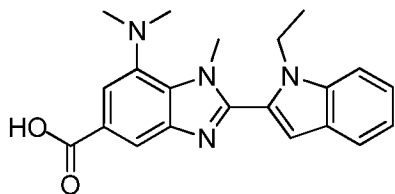


Базовый раствор MeI (58 мкл, 0.93 ммоль) в DMF (1 мл) готовили в сухой колбе. Во вторую сухую колбу при rt добавляли метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (30.5 мг, 0.084 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (0.7 мл). Затем добавляли гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле) (6.73 мг, 0.168 ммоль) и полученный оранжевый раствор перемешивали в течение 20 мин при rt, после чего раствор стал коричневого цвета. Добавляли аликвоту базового раствора MeI (100 мкл, 0.093 ммоль) и оставляли

реакционную смесь при перемешивании в течение 1 ч. Добавляли ещё аликвоту базового раствора MeI (20 мкл) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 30 мин. Затем добавляли небольшое количество NaN (2 мг) и перемешивали реакционную смесь ещё в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), и органические вещества экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (20 мл). Водный слой промывали Et<sub>2</sub>O (2 x 20 мл) и объединённые органические вытяжки снова экстрагировали водой (2 x 20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде белого твёрдого вещества. Для очистки это вещество соединяли со второй порцией этого же соединения из другого опыта. Объединённые сырые продукты очищали методом флэш-хроматографии Biotage SP4 с использованием картриджа SNAP с 25 г силикагеля в градиенте от 5 % EtOAc/циклогексан -> 60 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением желательного продукта в виде твёрдого вещества белого цвета - метил 7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (38 мг, 0.101 ммоль). Выход соединения из двух опытов составил 67 %.

LCMS (Метод В): Rt = 1.32 мин, MH<sup>+</sup> = 377.2.

**Интермедиат 139:** 7-(Диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

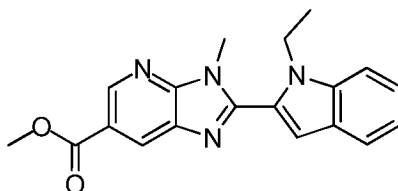


Гидроксид лития (6.23 мг, 0.260 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (49 мг, 0.130 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (THF) (1 мл)/вода (0.5 мл) и перемешивали реакционную смесь при rt в течение ночи. Затем оставляли реакционную смесь стоять в течение 72 ч, некоторое количество THF при этом испарилось. Добавляли 2 М HCl (водн.) (10 мл) и 10 % MeOH/DCM (10 мл) и разделяли слои. Водный слой затем экстрагировали с помощью 10 % MeOH/DCM (2 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo*. LCMS показала наличие только 30 % продукта и 70 % SM. Сырой продукт снова растворяли в смеси тетрагидрофурана (THF) (1 мл)/воды (0.5 мл), и добавляли гидроксид лития (6.23 мг, 0.260 ммоль), полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, LCMS показала затем наличие только 7 % оставшегося SM. Реакционную смесь гасили добавлением 2 М HCl (водн.) (10 мл) и органические вещества экстрагировали с

помощью 10 % MeOH/DCM (3 x 20 мл). Объединённые органические вытяжки сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали *in vacuo* с получением желательного продукта в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета - 7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (48 мг, 0.132 ммоль, выход 102 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.13$  мин,  $MH^+ = 363.2$ .

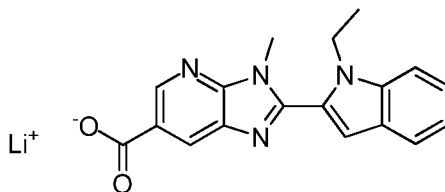
**Интермедиат 140:** Метил 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат



Метил 6-(метиламино)-5-нитро-3-пиридинкарбоксилат (400 мг, 1.894 ммоль) и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегид (328 мг, 1.894 ммоль) суспендировали в этаноле (4.0 мл). Затем суспензию обрабатывали гидросульфитом натрия (1.16 г, 5.66 ммоль) и водой (2.0 мл), полученную суспензию нагревали при 80 °С (термически, атм. воздух) в течение ~48 ч. Реакционной смеси давали охладиться и распределяли её между водой и DCM. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединённые органические вытяжки сушили (гидрофобная фритта) и упаривали досуха в токе азота с получением сырого продукта в виде оранжевого масла. Этот продукт растирали с диэтиловым эфиром и отделяли твёрдое вещество путём фильтрации (оно было всё ещё липким). Твёрдый продукт снова растирали с этилацетатом. Все три фракции (эфирный раствор, твёрдое вещество и раствор в этилацетате) содержали желательный продукт (LCMS). Эти фракции затем растворяли в смеси этилацетат/ацетон, абсорбировали силикагелем *in vacuo*. Силикагель загружали в картридж с 1 x 20 г диоксида кремния, в качестве элюента использовали смесь этилацетат/циклогексан в градиенте 0-16 %. Фракции продукта объединяли и упаривали досуха *in vacuo* с получением желательного продукта в виде твёрдого вещества кремового цвета (110 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.21$  мин,  $MH^+ = 335.1$ .

**Интермедиат 141:** 2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновой кислоты литиевая соль

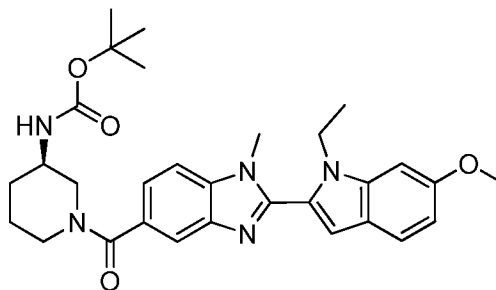




Метил 3-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилат (275 мг, 0.822 ммоль) и гидроксид лития·H<sub>2</sub>O (20 мг, 0.477 ммоль) помещали в THF (10.0 мл) и воду (3.0 мл), полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре (атм. воздух) в течение ~4 ч – 50 % реакция по данным LCMS – через 2.5 ч образец не менялся. Добавляли снова порцию гидроксида лития·H<sub>2</sub>O (20 мг, 0.477 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ~2 ч (87 % по данным LCMS). Растворители удаляли в токе азота с получением титульного соединения в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (314 мг).

LCMS (Метод В): Rt = 1.02 мин, MH<sup>+</sup> = 321.1.

**Интермедиат 142:** 1,1-Диметилэтил [(3*R*)-1-({2-[1-этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат



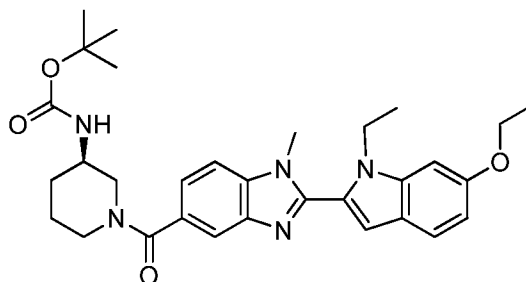
НАТУ (860 мг, 1.397 ммоль) добавляли к раствору 1-этил-6-метокси-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (201.8 мг, 0.792 ммоль) в *N,N*-диметилдформамиде (DMF) (5 мл) и перемешивали при *rt* в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли раствор DIPEA (0.41 мл, 2.354 ммоль) и (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (457.5 мг, 1.313 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (5 мл) и перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение ночи (16 ч). К реакционной смеси добавляли (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (148.3 мг) и перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли DIPEA (0.5 мл) и перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение 1.5 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при *rt* в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (40 мл) и органическое вещество экстрагировали, используя Et<sub>2</sub>O (40 мл), полученные слои разделяли. Затем водный слой экстрагировали, используя Et<sub>2</sub>O (2 x 40 мл). Органические слои собирали и снова экстрагировали с помощью воды (2 x 30 мл). Органические слои собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме с получением твёрдого продукта голубого цвета. Этот продукт сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи, получали желательный амидный интермедиат.

LCMS (Метод А) Rt = 1.20 мин, MH<sup>+</sup> = 550.3.

Интермедиат, являющийся амидом, растворяли в толуоле (10 мл), к раствору добавляли уксусную кислоту (0.04 мл, 0.699 ммоль) и нагревали при кипении в течение 1.5 ч. К реакционной смеси добавляли бикарбонат натрия (40 мл) и разделяли слои. Затем водный слой промывали толуолом (3 x 30 мл). Органические слои собирали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме. Полученный продукт очищали, используя диоксид кремния (25 г). Колонку промывали в градиенте 60-100 % смеси этилацетат/циклогексан. Фракции продукта объединяли и упаривали *in vacuo* с получением желательного продукта -1,1-диметилэтил [(3*R*)-1-({2-[1-этил-6-(метилокси)-1*H*-индол-2-ил]-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамата (102 мг, 24 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.10$  мин,  $\text{M}^+ = 532.3$

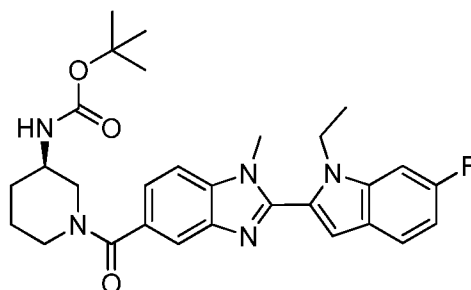
**Интермедиат 143:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(6-этокси-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 142, из 6-этокси-1-этил-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты и (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.17$  мин,  $\text{M}^+ = 546.4$

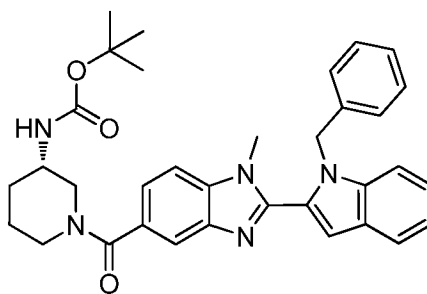
**Интермедиат 144:** 1,1-Диметилэтил ((3*R*)-1-{{2-(1-этил-6-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 142, из 1-этил-6-фтор-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты и (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.23$  мин,  $\text{M}^+ = 520.2$

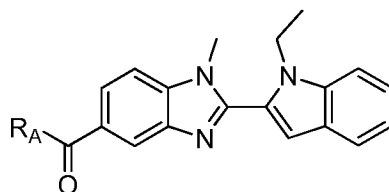
**Интермедиат 145:** 1,1-Диметилэтил [(3*S*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат



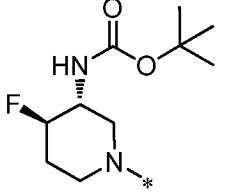
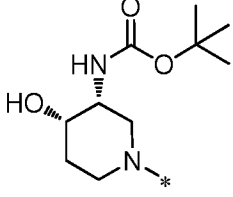
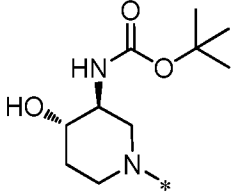
К раствору (*S*)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбамата (47.3 мг, 0.236 ммоль, коммерчески доступный, например, в Sigma-Aldrich), 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (90 мг, 0.236 ммоль) и HATU (90 мг, 0.236 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (3 мл) добавляли DIPEA (0.082 мл, 0.472 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл) и EtOAc (20 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединённые органические слои промывали водой (2 x 20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и упаривали *in vacuo* с получением жёлтого масла. Сырой продукт очищали на колонке с диоксидом кремния (25 г) в градиенте 40 % EtOAc/циклогексан - > 100 % этилацетата/циклогексан. Соответствующие фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением продукта в виде жёлтого масла - 1,1-диметилэтил [(3*S*)- 1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3 пиперидинил]карбамата (115 мг, 0.204 ммоль, выход 86 %).

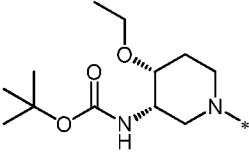
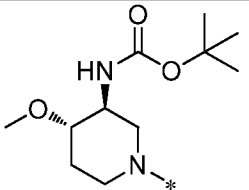
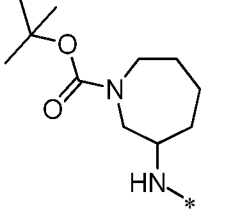
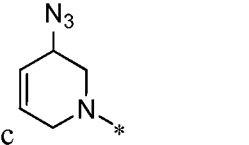
LCMS (Метод В): *Rt* = 1.25 мин, *MH*<sup>+</sup> = 564.3

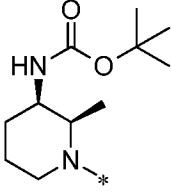
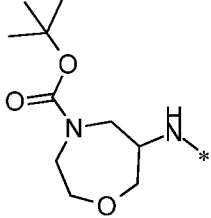
Другие соединения, указанные в следующей таблице, были получены способом, похожим на способ получения Интермедиата 145:



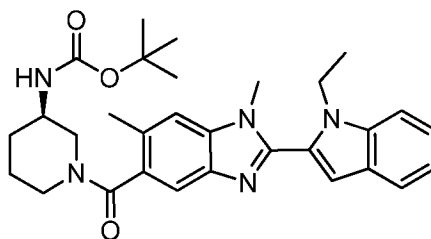
Интермедиат	R <sub>A</sub>	Выход [%/]	LCMS
<b>146:</b> 1,1-Диметил ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-{[2-(1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил)карбамат (полученный из трет-бутил (1 <i>R</i> )-3-		96	LCMS (Метод В): <i>Rt</i> = 1.14 мин, <i>MH</i> <sup>+</sup> = 500.3

<p>азабицикло[3.1.0]гексан-1-илкарбамата (коммерчески доступный, например, в Chemstep) и 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты).</p>			
<p><b>147:</b> <i>транс</i> -(+/-)трет-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат (полученный из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты и <i>транс</i>-(+/-)-трет-бутил 4-фторпиперидин-3-илкарбамата (этот Интермедиат получен в заявке: Fink, B. E. <i>et al.</i> WO 2005/066176)).</p>		43	LCMS (Метод В): Rt: 1.15 мин, МН <sup>+</sup> 520.
<p><b>148:</b> <i>цис</i>-(+/-)-трет-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (полученный из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты и <i>цис</i>-(+/-)-трет-бутил-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата).</p>		74	LCMS (Метод В): Rt: 1.03 мин, МН <sup>+</sup> 518.
<p><b>149:</b> <i>tert</i>-Бутил (<i>транс</i>-(+/-))-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат (полученный из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты и <i>транс</i>--(+/-)-трет-бутил-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата).</p>		100	LCMS (Метод В): Rt = 1.02 мин, МН <sup>+</sup> = 518.4

<p><b>150:</b> <i>цис</i>- (+/-)-<i>трет</i>-бутил (4-этокси-1-(2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (полученный из 2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновой кислоты и (+/-)-<i>трет</i>-бутил ((<i>транс</i>)-4-этоксипиперидин-3-ил)карбамата).</p>		45	LCMS (Метод В): Rt = 1.23 мин, MH <sup>+</sup> = 546.4
<p><b>151:</b> (+/-)-<i>трет</i>-Бутил ((<i>транс</i>)-1-(2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)-4-метокси пиперидин-3-ил)карбамат (полученный из 2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновой кислоты и (+/-)-<i>трет</i>-бутил ((<i>транс</i>)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамата).</p>		54	LCMS (Метод В): Rt = 1.14 мин, MH <sup>+</sup> = 532.32
<p><b>152:</b> <i>трет</i>-Бутил 3-(2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилат (полученный из 2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбоновой кислоты и <i>трет</i>-бутил 3-аминоазепан-1-карбоксилата (коммерчески доступного, например, в Ark Pharm Inc)).</p>		64	LCMS (Метод А): Rt = 1.36 мин, MH <sup>+</sup> = 516.34.
<p><b>153:</b> (R)-(5-азидо-5,6-дигидропиридин-1(2<i>H</i>)-ил)(2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метанон (полученный из 2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5- карбоновой кислоты и (R)-3-азидо-1,2,3,6-</p>		38	LCMS (Метод В): Rt = 1.12 мин, MH <sup>+</sup> = 426.1

тетрагидропиридина).			
<p><b>154:</b> <i>трет</i>-Бутил-<i>цис</i>-(1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-метилпиперидин-3-ил)карбамат</p> <p>единственный неизвестный энантиомер с известной относительной стереохимией (полученный из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и <i>трет</i>-бутил (2-метилпиперидин-3-ил)карбамата, коммерчески доступного, например, в ISPharm).</p>		5	LCMS (Метод В): Rt=1.17 мин, МН+=516.3.
<p><b>155:</b> <i>трет</i>-Бутил 6-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (полученный из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и <i>трет</i>-бутил 6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилата, коммерчески доступного, например, в Amatek Chemical).</p>		82	LCMS (Метод В): МН+=Rt=1.17 мин, 518.4.

**Интермедиат 156:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

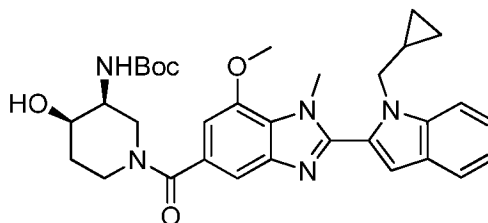


Получали, как описано для Интермедиата 145, из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)- *трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 1.15 мин, МН<sup>+</sup> = 516.4



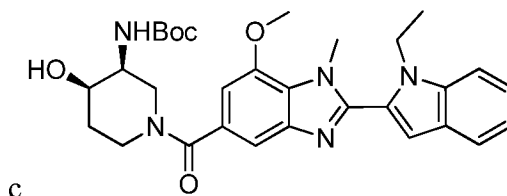
**Интермедиат 160:** *трет*-Бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.13$  мин,  $MH^+ = 574.2$

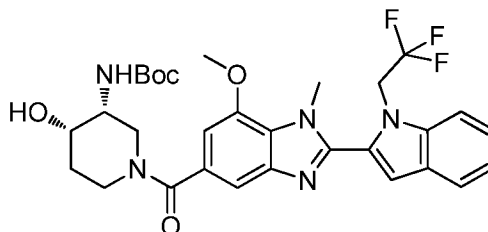
**Интермедиат 161:** *трет*-Бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.09$  мин,  $MH^+ = 548.4$

**Интермедиат 162:** *трет*-Бутил ((3*R*,4*S*)-4-гидрокси-1-(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

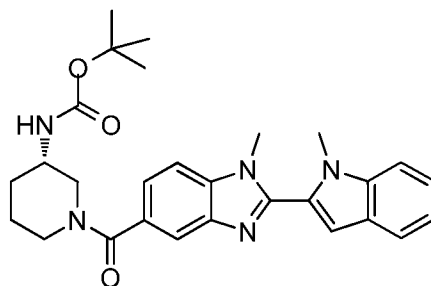


Получали, как описано для Интермедиата 145, из 7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.15$  мин,  $MH^+ = 602.5$

**Интермедиат 163:** (*S*)-*трет*-Бутил (1-(1-метил-2-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

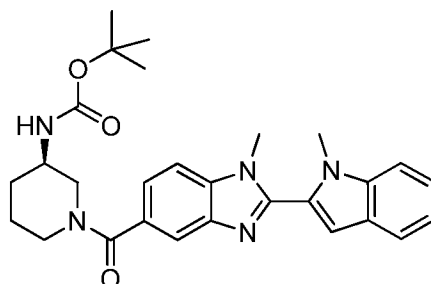




Получали, как описано для Интермедиата 145, из (*S*)-3-(Вос-амино)-пиперидина (коммерчески доступного, например, в Acros Organics) и 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.08$  мин,  $MH^+ = 488.4$

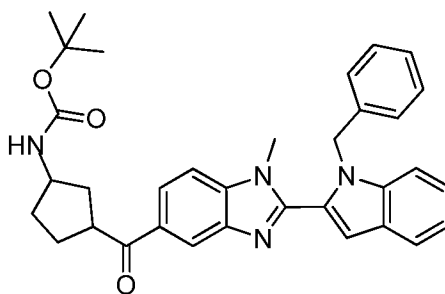
**Интермедиат 164:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 1,1-диметилэтил (*3R*)-3-пиперидинилкарбамата (коммерчески доступного, например, в Apollo Scientific) и 1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.04$  мин,  $MH^+ = 488.4$

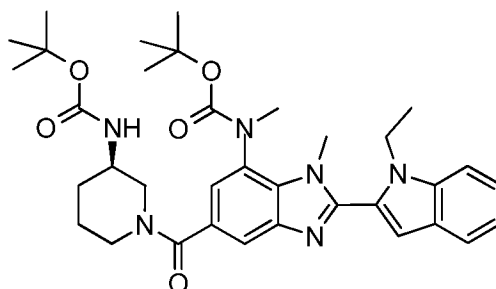
**Интермедиат 165:** *tert*-Бутил (3-(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)циклопентил)карбамат.



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 1,1-диметилэтил 3-пирролидинилкарбамата (коммерчески доступного, например, в Sigma-Aldrich) и 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.22$  мин,  $MH^+ = 550.6$ .

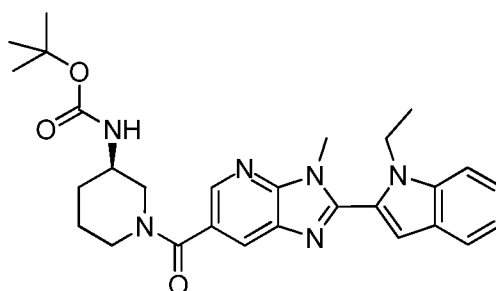
**Интермедиат 166:** (*R*)-*трет*-Бутил (5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)(метил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 7-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата (коммерчески доступного, например, в Apollo Scientific).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.30$  мин,  $MH^+ = 631.5$

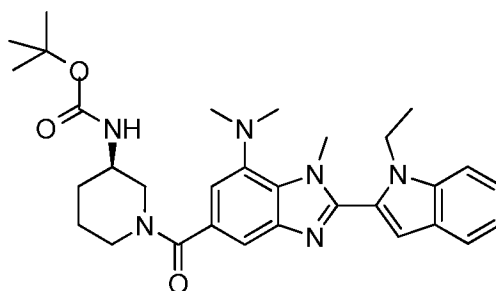
**Интермедиат 167:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновой кислоты литиевой соли и (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата (коммерчески доступного, например, в Apollo Scientific).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.16$  мин,  $MH^+ = 503.3$ .

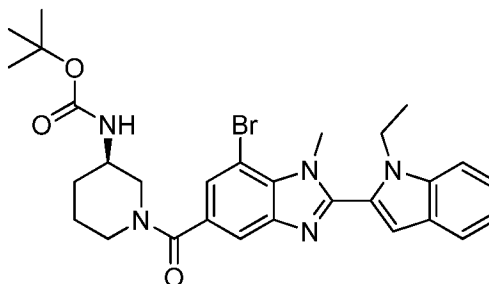
**Интермедиат 168:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)-*tert*-бутил пиперидин-3-илкарбамата (коммерчески доступного, например, в Apollo Scientific).

LCMS (Метод B):  $R_t = 1.25$  мин,  $MH^+ = 545.5$ .

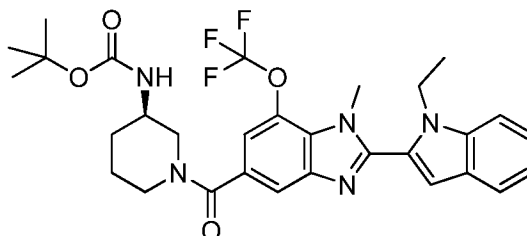
**Интермедиат 169:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)-*tert*-бутил пиперидин-3-илкарбамата.

LCMS (Метод B):  $R_t = 1.32$  мин,  $MH^+ = 580.3/582.3$

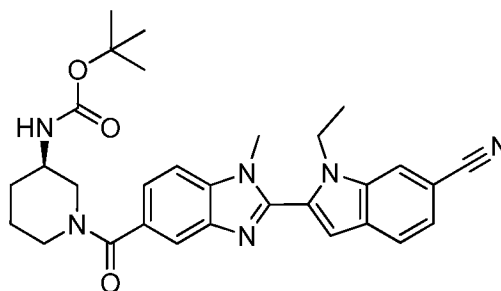
**Интермедиат 170:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали, как описано для Интермедиата 145, из 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)-*tert*-бутил пиперидин-3-илкарбамата.

LCMS (Метод A):  $R_t = 1.40$  мин,  $MH^+ = 586.4$

**Интермедиат 171:** 1,1-Диметилэтил ((3*R*)-1-{{2-(6-циан-1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамат

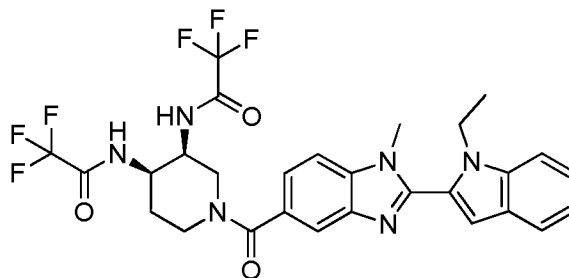


Цианид цинка (9.1 мг, 0.078 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(6-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (50.2 мг, 0.086 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (1 мл) в высушенной пробирке для микроволнового нагрева объёмом 2 мл в атмосфере азота и перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли тетраakis-палладий (5.6 мг, 4.85 мкмоль) и пробирку нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч при 95 °С. Реакционную смесь нагревали до 105 °С в микроволновой печи в течение 1 ч. Снова добавляли к реакционной смеси цианид цинка (10.5 мг), затем перемешивали в атмосфере азота в течение 15 мин. Добавляли тетраakis-палладий (10.2 мг) и нагревали реакционную смесь в микроволновой печи при 95 °С.

Реакционную смесь нагревали до 95 °С в микроволновой печи в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в водный насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки промывали водой (50 мл) и затем рассолом (50 мл). Промытые органические вытяжки сушили, используя Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр. Объединённые органические вытяжки упаривали в вакууме с получением жёлтого масла. Сырой продукт очищали с помощью силикагеля (25 г). Колонку элюировали в градиенте 50-100 % этилацетата/циклогексан. Соответствующие фракции собирали, упаривали в вакууме с получением двух порций желательного продукта, обе из всё ещё которых содержали примеси. Затем эти фракции очищали, используя MDAР (Метод А). Фракции продукта собирали и упаривали в вакууме с получением 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[2-(6-циан-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (19.2 мг, 42%), который по данным NMR всё ещё содержал примеси, его использовали для последующей реакции без очистки.

LCMS (Метод В): Rt = 1.12 мин, MH<sup>+</sup> = 527.3

**Интермедиат 172:** *N,N'*-((3,4-*цис*)-1-{[2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3,4-пиперидиндиил)бис(2,2,2-трифторацетамид)



К раствору 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0.626 ммоль) и HATU (238 мг, 0.626 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4 мл) добавляли DIPEA (0.547 мл, 3.13 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при *rt* в течение 30 мин. Добавляли соль уксусной кислоты N,N'-(пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамида) (402 мг, 1.096 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и Et<sub>2</sub>O (50 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (2 x 30 мл), объединённые органические вытяжки промывали водой (2 x 20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали в вакууме с получением коричневого масла. Сырой продукт очищали на силикагеле (100 г) в градиенте 0 % EtOAc/циклогексан - > 100 % этилацетат/циклогексан. Наблюдалось некоторое разделение диастереомеров. Собирали три порции фракций и упаривали *in vacuo*, получали: *транс*-диастереомер (рацемический) – (20.4 мг, 5 %); диастереомерную смесь – (119 мг, 31 %); *цис*-диастереомер (рацемический) – (55.3 мг, 14 %)

Смесь неразделённых диастереомеров (119 мг) подвергали препаративной хиральной HPLC (Метод E) для разделения 4 компонентов. Получали:

N,N'-((3,4-*транс*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид) (11 мг, 0.018 ммоль, выход 2.89 %); индивидуальный энантиомер, *транс*-диастереомер;

Хиральная HPLC (Метод D): Rt = 6.55 мин.

N,N'-((3,4-*транс*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид) (10 мг, 0.016 ммоль, выход 2.62 %); индивидуальный энантиомер, *транс*-диастереомер;

Хиральная HPLC (Метод D): Rt = 8.58 мин.

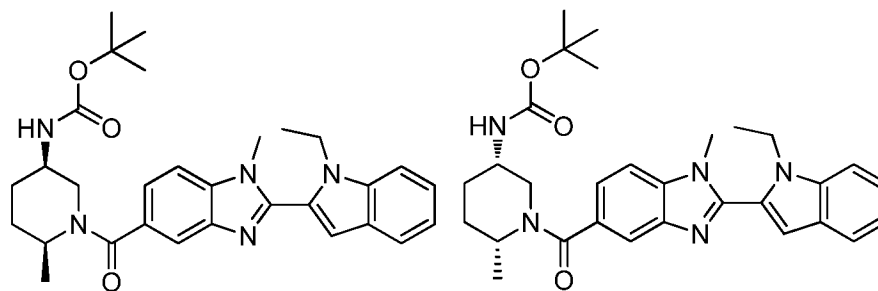
N,N'-((3,4-*цис*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид) (37 мг, 0.061 ммоль, выход 9.71 %); индивидуальный энантиомер, *цис*-диастереомер;

Хиральная HPLC (Метод D): Rt = 14.24 мин.

N,N'-((3,4-*цис*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид) (37 мг, 0.061 ммоль, выход 9.71 %); индивидуальный энантиомер, *цис*-диастереомер;

Хиральная HPLC (Метод D): Rt = 23.14 мин.

**Интермедиат 173 и 174:** *трет*-Бутил((*цис*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-6-метилпиперидин-3-ил)карбамат, индивидуальные неизвестные энантиомеры с известной относительной стереохимией.

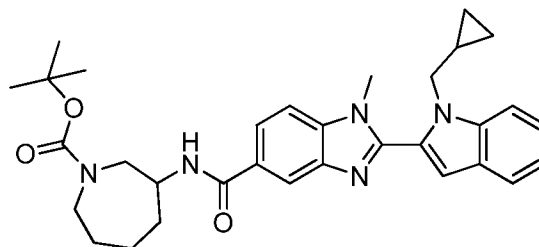


К *tert*-бутил (6-метилпиперидин-3-ил)карбамату (512 мг, 2.389 ммоль, коммерчески доступному, например, в ISPharm) и 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (763 мг, 2.389 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли HATU (908 мг, 2.389 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.666 мл, 4.78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 60 °С в течение 1 ч. Затем ещё добавляли HATU (908 мг, 2.389 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 60 °С в течение 1 ч и затем при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и водой (x3), и объединённые органические вытяжки промывали водой и затем упаривали. Остаток снова растворяли в DCM и помещали в колонку SNAP с 25 г силикагеля и очищали на модуле SP4, элюируя 0-10 % метанола в DCM. После упаривания продукт подвергали дополнительной очистке MDAР (Метод В). Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель. Остаток сушили в условиях высокого вакуума с получением плёнки жёлтого цвета, которую затем выделяли хиральной препаративной HPLC (Метод F) с получением титульных соединений.

**Интермедиат 173:** LCMS (Метод В): Rt=1.20 мин, МН+=516.3.

**Интермедиат 174:** LCMS (Метод В): Rt=1.19 мин, МН+=516.3.

**Интермедиат 175:** *tert*-Бутил 3-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилат

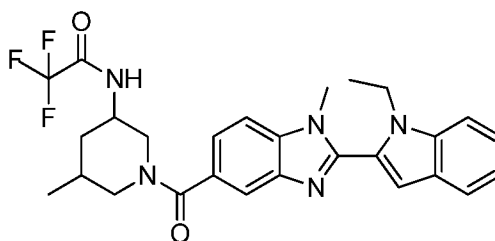


К 2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (200 мг, 0.579 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (6 мл) добавляли *tert*-бутил 3-аминоазепан-1-карбоксилат (124 мг, 0.579 ммоль, коммерчески доступный, например, в J&W Pharmed) и HATU (264 мг, 0.695 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.242 мл, 1.737 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение выходных дней при гт.

Добавляли *трет*-бутил 3-аминоазепан-1-карбоксилат (50 мг, 0.23 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0.2 мл, 1.44 ммоль) и HATU (200 мг, 0.53 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч. Затем реакционную смесь распределяли между DCM и водой (x 3), объединённые органические вытяжки промывали водой (x 2) и затем удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM и помещали в колонку SNAP с 25 г силикагеля и очищали на модуле SP4, элюируя 0-50 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель с получением остатка в виде прозрачной плёнки (123 мг, 39 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.84 мин, MН<sup>+</sup>=442.3.

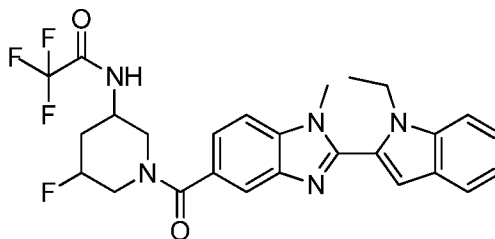
**Интермедиат 176:** N-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-метилпиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид, смесь диастереомеров



К 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (185 мг, 0.579 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (6 мл) добавляли HATU (264 мг, 0.695 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.404 мл, 2.90 ммоль) с последующим введением 2,2,2-трифтор-N-(5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида соли уксусной кислоты (220 мг, 0.814 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при rt в атмосфере азота. Снова добавляли Et<sub>3</sub>N (1 мл) и 2,2,2-трифтор-N-(5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (220 мг, 1.047 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли снова HATU (264 мг, 0.695 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 90 мин. Затем добавляли 2,2,2-трифтор-N-(5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (~100 мг) и оставляли реакционную смесь на ночь. Растворитель удаляли и остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение 1 ч. Добавляли HATU (1 г), Et<sub>3</sub>N (1 мл) и DMF (6 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем добавляли воду и органические вещества экстрагировали DCM (x 3). Объединённые органические вытяжки промывали водой и удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель с получением титульного соединения в виде масла коричневого цвета (42 мг, 11 %).

LCMS (Метод В): Rt=1.14 мин, MН<sup>+</sup>=512.2.

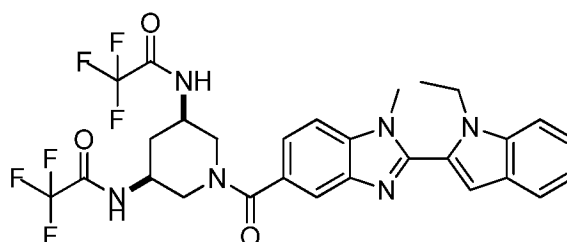
**Интермедиат 177:** N-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид, смесь диастереомеров



К 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (522 мг, 1.636 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (12 мл) добавляли HATU (745 мг, 1.961 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1.139 мл, 8.20 ммоль). Оставляли реакционную смесь на 15 мин. Добавляли затем соль уксусной кислоты 2,2,2-трифтор-N-(5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида (567 мг, 2.07 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при rt в атмосфере азота, затем смесь распределяли между DCM и водой (x 3). Объединённые органические вытяжки упаривали с получением твёрдого продукта бежевого цвета, который растворяли в DCM/MeOH и помещали на силикагель и сушили в вакуумной печи в течение 1 ч перед элюированием 0-100 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель с получением твёрдого продукта бежевого цвета, который суспендировали в метаноле (2 мл) и затем отфильтровывали осадок. Маточник очищали MDAP (Метод В) – соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель с получением твёрдого продукта белого цвета, который сушили в условиях высокого вакуума в течение 3 ч, получали титульное соединение (11 мг, 1 %).

LCMS (Метод В): Rt=1.10 мин, MH<sup>+</sup>=516.2.

**Интермедиа́т 178:** *цис*-N,N'-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамид)



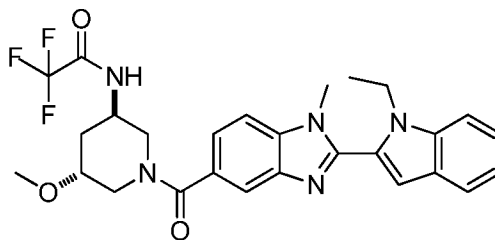
К 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (0.870 г, 2.72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (6 мл) добавляли HATU (1.242 г, 3.27 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1.898 мл, 13.61 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли соль уксусной кислоты и N,N'-(пиперидин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамида) (1 г, 2.72 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Этот раствор распределяли между DCM и водой (x 3), объединённые органические вытяжки промывали водой (x 2) и удаляли растворитель. Сырой продукт очищали



хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель с получением жёлтого масла, которое сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи, затем выделяли хиральной препаративной HPLC (Метод G) с получением титульного соединения в виде твёрдого вещества белого цвета (413 мг, 24 %).

LCMS (Метод B): Rt=1.11 мин, MH+=609.4.

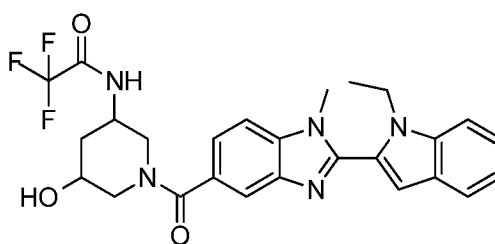
**Интермедиат 179:** (+/-)-N-((*транс*)-1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-метоксипиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид



К 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (1116 мг, 3.49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (6 мл) добавляли HATU (1594 мг, 4.19 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2.435 мл, 17.47 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли соль уксусной кислоты и N,N'-(пиперидин-3,5-диил)бис(2,2,2-трифторацетамида) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Остаток распределяли между DCM и водой (x 3), объединённые органические вытяжки промывали водой (x 2) Удаляли растворитель, остаток растворяли в DCM и помещали в колонку с силикагелем, элюировали 0-100 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель. Дальнейшую очистку проводили MDAР (Метод B). Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель. Остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи, получали желательный продукт в виде плёнки жёлтого цвета (13 мг, 1 %) (и побочный продукт, Интермедиат 180).

LCMS (Метод B): Rt=1.05 мин, MH+=528.3.

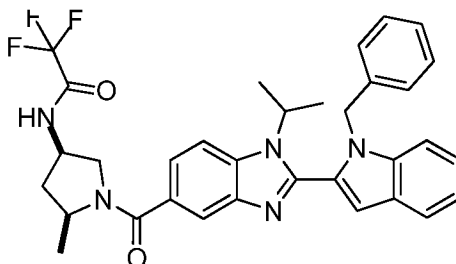
**Интермедиат 180:** N-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-гидроксипиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид



Был получен в качестве побочного продукта при получении Интермедиата 179 (6 мг, 0.3 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.99 мин, МН+=514.3.

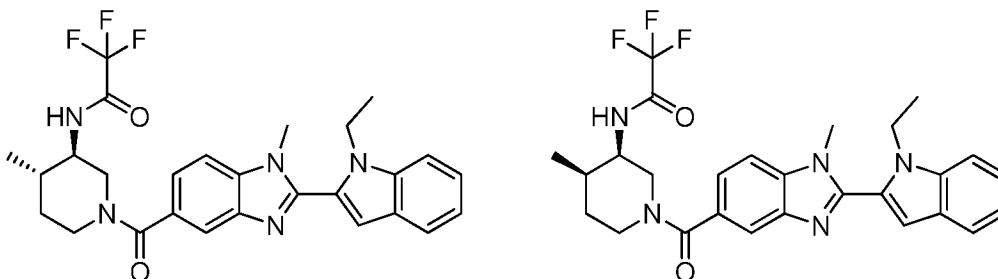
**Интермедиат 181:** (+/-)-*N*-((*цис*)-1-(2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-5-метилпирролидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид



К 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоте (98 мг, 0.307 ммоль) и соли уксусной кислоты и 2,2,2-трифтор-*N*-((*цис*)-5-метилпирролидин-3-ил)ацетамида (60 мг, 0.193 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (DMF) (6 мл) добавляли HATU (140 мг, 0.368 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.128 мл, 0.919 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение выходных дней в атмосфере азота. Затем реакционную смесь распределяли между DCM (x 3) и водой, объединённые органические вытяжки промывали водой (x 2) и удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM и помещали в колонку SNAP с 10 г силикагеля и очищали с помощью модуля SP4 флэш-хроматографией, элюируя 0-100 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и удаляли растворитель, остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи, получали прозрачное масло (33 мг).

LCMS (Метод В): Rt = 1.07 мин, МН+ = 498.2.

**Интермедиат 182 и Интермедиат 183:** *N*-(1-(2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-метилпиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид, *транс* и *цис*-изомеры



ТЗР (1.12 мл, 1.88 ммоль, 50 % в этилацетате) и DIPEA (0.436 мл, 2.51 ммоль) добавляли к раствору 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты (400 мг, 1.25 ммоль) в DMF (3 мл). Через 5 мин добавляли 2,2,2-

трифтор-N-(4-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (263 мг, 1.25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при *rt* в течение 4 ч. Добавляли 1 экв. ТЗР (0.746 мл, 1.25 ммоль, 50 % в этилацетате) и DIPEA (0.218 мл, 1.25 ммоль) и оставляли реакционную смесь при перемешивании при *rt* в течение ночи. Добавление ТЗР и DIPEA повторяли дважды, через 48 ч реакция останавливалась. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом, и водный слой затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органические вытяжки объединяли, пропускали через гидрофобный картридж, упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией в системе Biotage SP4, используя картридж SNAP с 25 г силикагеля и элюируя метанолом в DCM (0 - 3 % на 20 объёмов колонки).

Первые фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали *N*-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-метилпиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид:

**Интермедиат 182:** *транс*-изомер в виде бледно-жёлтого масла (143 мг, 22 %).

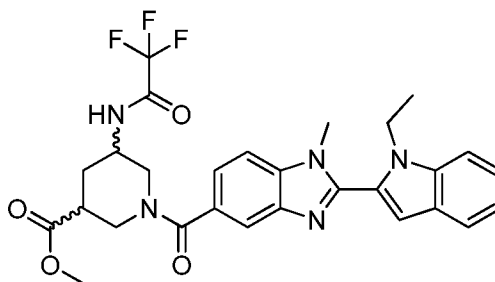
LCMS (Метод В): Rt 1.12 мин, *m/z* 512.2 (MH<sup>+</sup>).

Более поздние фракции объединяли и упаривали в вакууме, получали *N*-(1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-метилпиперидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

**Интермедиат 183:** *цис*-изомер в виде жёлтого масла (524 мг, 82 %).

LCMS (Метод В): Rt 1.14 мин, *m/z* 512.2 (MH<sup>+</sup>).

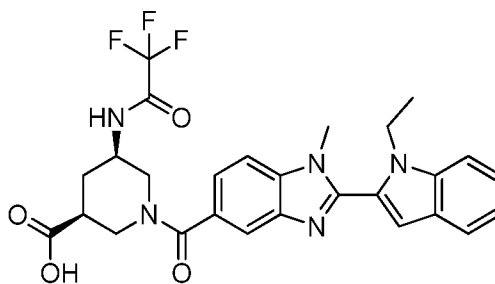
**Интермедиат 184:** Метил 1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-3-карбоксилат



Получали способом, похожим на способ получения Интермедиата 182, из метил 5-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-3-карбоксилат и 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты.

LCMS (Метод В): Rt = 1.09 мин, MH<sup>+</sup> = 556.2

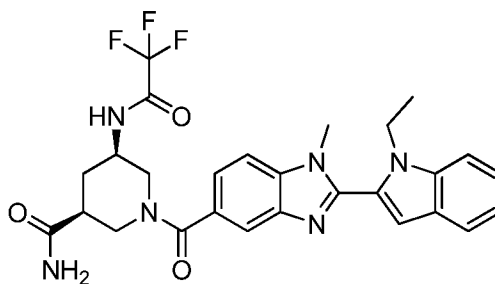
**Интермедиат 185:** (+/-)-1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-3-карбоновая кислота, *цис*-изомер.



Метил 1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-(2,2,2-трифторацетиламидо)пиперидин-3-карбоксилат (смесь диастереомеров) (1.61 г, 2.90 ммоль) перемешивали в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) с гидроксидом лития (0.083 г, 3.48 ммоль) при 40 ° C в течение 70 ч. Смесь упаривали в вакууме и остаток очищали хроматографией в системе Biotage SP4, используя картридж SNAP с 100 г силикагеля и элюируя 2M NH<sub>3</sub>/MeOH в DCM в градиенте 0 - 20 % на 20 объёмов колонки, затем 20 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH в DCM на 10 объёмов колонки с получением *цис*-продукта в виде бесцветного масла (237 мг, 15 %).

LCMS (Метод В): Rt 1.00 мин, m/z 542.2 (MH<sup>+</sup>)

**Интермедиат 186:** (+/-)-*цис*-1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-(2,2,2-трифторацетиламидо)пиперидин-3-карбоксамид

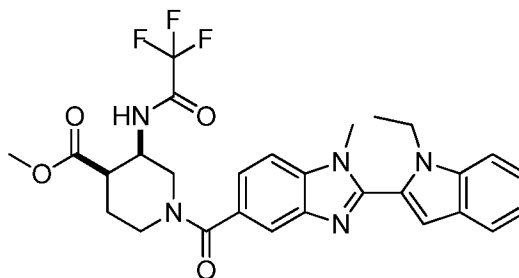


DIPEA (0.222 мл, 1.274 ммоль) и аммиак (2.55 мл, 1.27 ммоль, 0.5 М в 1,4-диоксане) добавляли к суспензии *цис*-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-(2,2,2-трифторацетиламидо)пиперидин-3-карбоновой кислоты (230 мг, 0.425 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в присутствии ТЗР (0.506 мл, 0.85 ммоль, 50 % в этилацетате). Полученную смесь перемешивали при 70 ° C в течение 2 ч, затем добавляли дополнительное эквивалентное количество DIPEA (0.074 мл, 0.425 ммоль) и ТЗР (50 % в этилацетате, 0.253 мл, 0.425 ммоль). Через 1 ч повторяли добавление DIPEA и ТЗР и оставляли реакционную смесь при 70 ° C на 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Затем водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, пропускали через гидрофобный картридж и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией в системе Biotage SP4, используя картридж SNAP с 25 г силикагеля и элюируя 2M NH<sub>3</sub>/MeOH в DCM (0 - 20 % на 15 объёмов колонки), затем 20

% 2M NH<sub>3</sub>/MeOH в DCM на 5 объёмов колонки, получали желательный продукт в виде бледно-жёлтого масла (128 мг, 56 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.95 мин, m/z 541.3 (MH<sup>+</sup>)

**Интермедиат 187:** *цис*-Метил 1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-3-(2,2,2-трифторацетидамидо)пиперидин-4-карбоксилат, индивидуальный неизвестный энантиомер



К 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (900 мг, 2.821 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли HATU (1286 мг, 3.384 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1.964 мл, 14.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли Метил 3-(2,2,2-трифторацетидамидо)пиперидин-4-карбоксилата соль уксусной кислоты (850 мг, 2.707 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч в атмосфере азота. Добавляли воду и отфильтровывали осадок кремового цвета, который промывали водой и сушили в течение ночи в условиях высокого вакуума (твёрдый продукт бледно-жёлтого цвета, превращающийся при стоянии в продукт коричневого цвета). Этот продукт растворяли в DCM и помещали в колонку с силикагелем, элюируя 0-100 % этилацетата в циклогексане. Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель, получали прозрачную плёнку, которую высушивали в течение ночи в условиях глубокого вакуума. Полученные 4 компонента разделяли хиральной препаративной HPLC (Метод H1/H2) и получали титульное соединение (239 мг, 16 %).

LCMS (Метод В): Rt=1.10 мин, MH<sup>+</sup>=556.4.

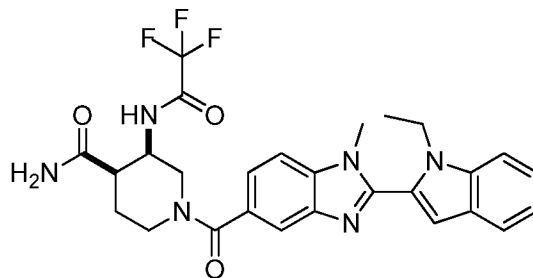
**Интермедиат 188:** *цис*-1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-3-(2,2,2-трифторацетидамидо)пиперидин-4-карбоновая кислота, индивидуальный неизвестный энантиомер

К *цис*-метил 1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-3-(2,2,2-трифторацетидамидо)пиперидин-4-карбоксилату (160 мг, 0.288 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (THF) (2 мл) и воды (1 мл) добавляли LiOH (6.90 мг, 0.288 ммоль) и оставляли реакционную смесь при перемешивании при rt в течение ночи. Растворитель удаляли и растворяли остаток в DCM/MeOH, затем помещали в колонку с

силикагелем, элюируя 0-20 % метанола в DCM, затем 20-50 % метанола в DCM. Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель, получали прозрачную плёнку, которую сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи, получали твёрдое вещество почти белого цвета (46 мг, 30 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.99 мин, МН+=542.4.

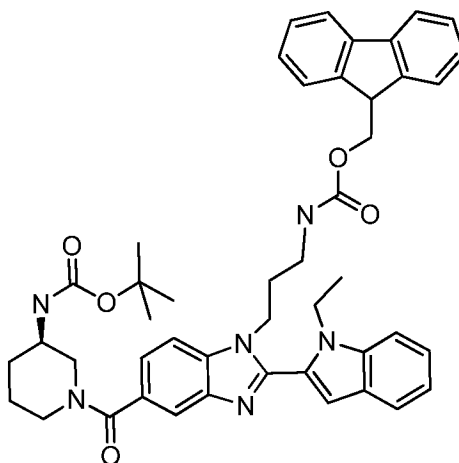
**Интермедиат 189:** *цис*-1-(2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-4-карбоксамид, индивидуальный неизвестный энантиомер



К *цис*-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-3-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-4-карбоновой кислоте (46 мг, 0.085 ммоль) и HATU (38.8 мг, 0.102 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0.036 мл, 0.255 ммоль) и затем 0.5 М аммиака в диоксане (1 мл, 0.500 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Добавляли дополнительные порции HATU (38.8 мг, 0.102 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0.036 мл, 0.255 ммоль) и аммиака (0.5 М) в диоксане (1 мл, 0.500 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 70 °С. Затем снова добавляли дополнительные порции HATU (38.8 мг, 0.102 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0.036 мл, 0.255 ммоль) и 0.5 М аммиак в диоксане (1 мл, 0.500 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 70 °С. Давали реакционной смеси охладиться и удаляли растворитель. Полученный сырой продукт распределяли между этилацетатом и водой (x 3) и объединённые органические вытяжки промывали водой (x 2). Растворитель удаляли, остаток растворяли в DCM и помещали в колонку с силикагелем, элюировали 0-10 % 2 М аммиака в метаноле в DCM. Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель. Остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение 3 ч, получали твёрдое вещество белого цвета (8 мг, 17 %).

LCMS (Метод В): Rt=0.94 мин, МН+=541.3.

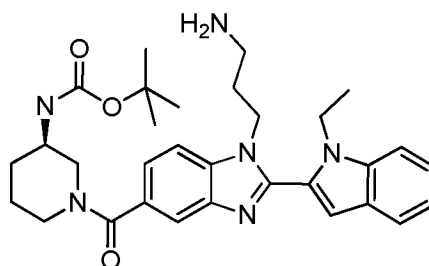
**Интермедиат 190:** 1,1-Диметилэтил [(3*R*)-1-({2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-[3-({[(9H-флуорен-9-илметил)окси]карбонил}(амино)пропил]-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат



Две равные порции 1,1-диметилэтил  $\{(3R)\text{-}1\text{-}[(4\text{-}\{[3\text{-}\{[(9H\text{-}флуорен\text{-}9\text{-}илметил)окси]карбонил\}}амино)пропил]амино\}\text{-}3\text{-}нитрофенил)карбонил\}\text{-}3\text{-}пиперидинил\}$ карбамата (6 г, 9.32 ммоль), 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида (7.844 г, 27.96 ммоль) и гидросульфит натрия (4.868 г, 27.96 ммоль) соединяли в смеси этанола (40 мл) и воды (20 мл) и нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator, используя нагрев до 100 °С в течение 6 ч. Реакционные смеси объединяли и затем распределяли между DCM (150 мл) и водой (150 мл). Этанол из реакционной смеси привёл к плохому разделению двух слоёв, поэтому всю смесь выпаривали в вакууме – до точки, при которой считали, что весь этанол испарился и остался только водный слой. Затем водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр в вакууме. Продукт помещали в дихлорметан и очищали в системе Biotage SP4 (2 x SNAP, 100 г силикагеля) в градиенте 50-100 % циклогексан-этилацетат. Объединяли соответствующие фракции и выпаривали в вакууме, получали требуемый продукт - 1,1-диметилэтил  $[(3R)\text{-}1\text{-}\{(2\text{-}(1\text{-}этил\text{-}1H\text{-}индол\text{-}2\text{-}ил)\text{-}1\text{-}[3\text{-}\{[(9H\text{-}флуорен\text{-}9\text{-}илметил)окси]карбонил\}}амино)пропил\}\text{-}1H\text{-}бензимидазол\text{-}5\text{-}ил\}\}карбонил)\text{-}3\text{-}пиперидинил\}$ карбамат (1.83 г, 2.386 ммоль, выход 51.2 %) в виде почти белой пены.

LCMS (Метод В): Rt 1.37 мин,  $MH^+ = 767$ .

**Интермедиат 191:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



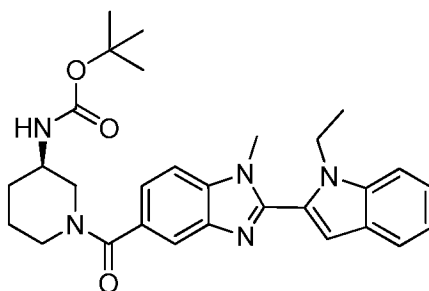
1,1-Диметилэтил

$[(3R)\text{-}1\text{-}\{(2\text{-}(1\text{-}этил\text{-}1H\text{-}индол\text{-}2\text{-}ил)\text{-}1\text{-}[3\text{-}\{[(9H\text{-}флуорен\text{-}9\text{-}илметил)окси]карбонил\}}амино)пропил\}\text{-}1H\text{-}бензимидазол\text{-}5\text{-}ил\}\}карбонил)\text{-}3\text{-}пиперидинил\}$ карбамат

илметил)окси]карбонил}(амино)пропил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (112 мг, 0.146 ммоль) и пиперидин (0.289 мл, 2.92 ммоль) соединяли в дихлорметане (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха в вакууме. Когда весь пиперидин испарился, продукт помещали в дихлорметан и очищали в системе Biotage SP4 (SNAP, 25 г силикагеля) в градиенте 0-5 % 2М аммиака в смеси метанол-дихлорметан на 10 объёмов колонки, затем выдерживали в присутствии 5 % 2М аммиака в смеси метанол-дихлорметан на 5 объёмов колонки. Этот продукт оставляли в колонке, колонку промывали в градиенте 0-20 % 2М аммиака в смеси метанол-дихлорметан на 10 объёмов колонки, затем выдерживали в присутствии 20 % 2М аммиака в смеси метанол-дихлорметан на 5 объёмов колонки. Объединяли соответствующие фракции и выпаривали в вакууме, получали требуемый продукт (*R*)-*трет*-Бутил (1-(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (79 мг, 0.145 ммоль, выход 99 %) в виде бесцветного стекловидного вещества.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.83$  мин,  $MH^+ = 545$ .

**Интермедиат 192:** 1,1-Диметилэтил ((3*R*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат.



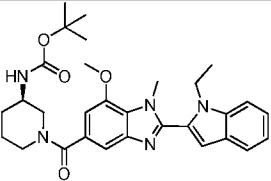
К гетерогенной смеси 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (26.56 г, 70.2 ммоль) и 1-этил-1*H*-индол-2-карбальдегида (13.51 г, 70.2 ммоль) в EtOH (487 мл) по каплям добавляли раствор гидросульфата натрия (14.38 г, 70.2 ммоль) в воде (244 мл). Смесь продували азотом, затем нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Затем гидросульфат натрия (8 г, 39.1 ммоль) добавляли одной порцией и нагревали реакцию смесь при 100 °С ещё в течение 16 ч. Давали смеси охладиться, затем упаривали её при пониженном давлении и разбавляли DCM (1 л), затем распределяли в воде (1 л), отфильтровывали через небольшой слой целита (Celite). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (1 л x 2) и органические вытяжки сушили в отдельности над сульфатом натрия. Объединённые органические слои упаривали при пониженном давлении почти до половины первоначального объёма, после чего ещё были видны две



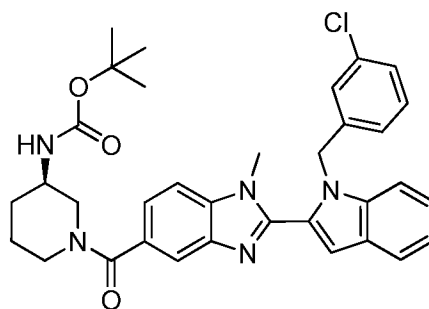
жидкие фазы. Органический слой отделяли ещё раз, затем водный слой снова экстрагировали с помощью DCM (2 x 600 мл). Слой Celite промывали MeOH до тех пор, пока не перестал вымываться УФ-активный материал, промывные воды упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток снова растворяли в DCM (500 мл) и затем объединяли с выделенными ранее при помощи DCM органическими слоями, сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получали сырой продукт (36 г в виде твёрдого вещества бежевого цвета. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (элюировали циклогексаном и EtOAc в градиенте 0 – 100 %), получали титульное соединение (14 г) в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета. Этот продукт снова очищали колоночной хроматографией (элюировали циклогексаном и EtOAc в градиенте 0 – 100 %) с получением титульного соединения в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (11.7 г, 33 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.15 мин, MH<sup>+</sup> = 502.3.

Способом, описанным при получении Интермедиата 192, получали следующие Интермедиаты.

Интермедиат	Структура	Выход/ %	LCMS
<b>193:</b> 1,1-диметилэтил- {(3 <i>R</i> )-1-[[2-(1-этил-1 <i>H</i> - индол-2-ил)-1-метил-7-( метилокси)-1 <i>H</i> - бензимидазол-5- ил]карбонил}-3- пиперидинил}карбамат (полученный из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> - бутил (1-(3-метокси-4- (метиламино)-5- нитробензоил)пиперидин- 3-ил)карбамата и 1-этил- 1 <i>H</i> -индол-2- карбальдегида).		100	LCMS (Метод В): Rt = 1.21 мин, MH <sup>+</sup> = 532.5

**Интермедиат 194:** 1,1-Диметилэтил {(3*R*)-1-[(2-{1-[(3-хлорфенил)метил]-1*H*-  
индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил} карбамат

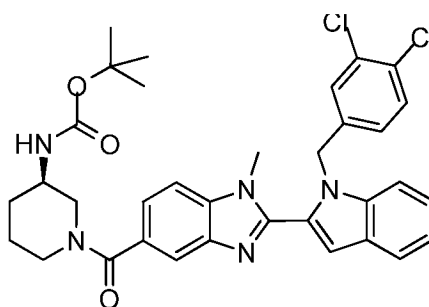


Гидросульфит натрия (162 мг, 0.793 ммоль), растворённый в воде (2 мл), добавляли к раствору 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (150 мг, 0.396 ммоль) и 1-[(3-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-карбальдегида (107 мг, 0.396 ммоль) в этаноле (4 мл) при *rt* в атмосфере азота в реакционном сосуде Reacti-vial объёмом 9 мл. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали с вечера и всю ночь (18 ч). К реакционной смеси добавляли метанол, затем эту смесь сушили над сульфатом натрия. Затем реакционную смесь фильтровали через безнапорный гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме.

Для очистки реакционную смесь растворяли в смеси 1:1 DMSO/метанол и очищали, используя MDAP (Метод А). Собирали фракции полученного продукта и упаривали в вакууме, получали твёрдое вещество белого цвета - 1,1-диметилэтил {(3*R*)-1-[(2-{1-[(3-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат (97 мг, 41 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.30$  мин,  $MH^+ = 598.5$

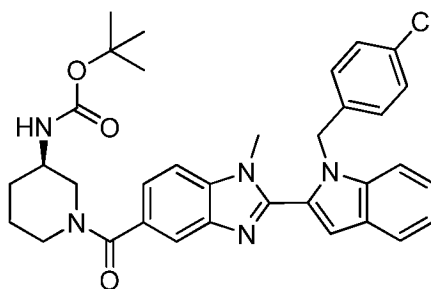
**Интермедиат 195:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-(3,4-дихлорбензил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат.



Получали способом, описанным для получения Интермедиата 194, из 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.38$  мин,  $MH^+ = 632.5$ .

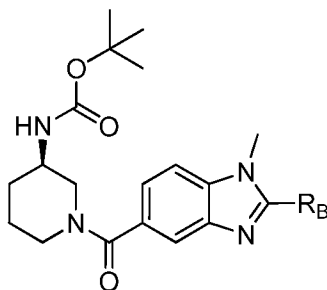
**Интермедиат 196:** 1,1-Диметилэтил {(3*R*)-1-[(2-{1-[(4-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат



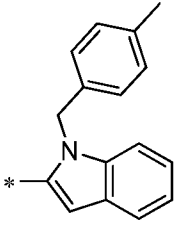
Гидросульфит натрия (162 мг, 0.793 ммоль), растворённый в воде (1.35 мл), добавляли к раствору 1,1-димилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (100 мг, 0.264 ммоль) и 1-[(4-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-карбальдегида (0.105 мл, 0.396 ммоль) в этаноле (2.7 мл) при *rt* в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревали ещё в течение 4 ч и давали охладиться до *rt*. Затем реакционную смесь разбавляли MeOH (20 мл), добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и полученную суспензию отфильтровывали и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде жёлтого масла. Этот сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (25 г) в градиенте 50 % этилацетата/циклогексан - > 100 % этилацетата/циклогексан. Объединяли соответствующие фракции и выпаривали в вакууме, получали продукт, который был всё ещё загрязнён. Этот продукт затем очищали двумя порциями, используя MDAP (Метод В). Объединяли соответствующие фракции, получали желательный продукт в виде твёрдого вещества белого цвета - 1,1-Димилэтил { (3*R*)-1-[(2-{1-[(4-хлорфенил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил} карбамат (61 мг, 0.102 ммоль, выход 38.6 %).

LCMS (Метод В): *R*<sub>t</sub> = 1.31 мин, *M*<sup>+</sup> = 598.5

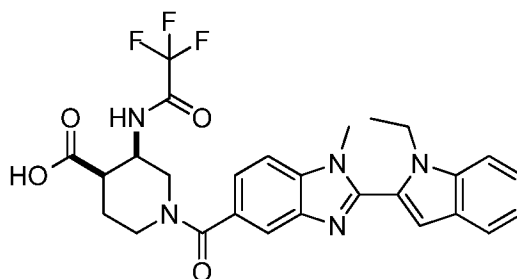
Другие интермедиаты. Приведённые в следующей ниже таблице, получали способом, похожим на способ получения Интермедиата 196.



Интермедиат	R <sub>B</sub>	Выход /%	<sup>1</sup> H NMR

Интермедиат	R <sub>B</sub>	Выход /%	<sup>1</sup> H NMR
<b>197:</b> 1,1-Диметилэтил {(3 <i>R</i> )-1-[(1-метил-2-{1-[(4-метилфенил)метил]-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамат (полученный из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил}карбамата и 1-[(4-метилфенил)метил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида).		35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) CDCl <sub>3</sub> δ 7.82 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.22 (1H, dt), 7.12 (1H, dt), 6.86-6.81 (3H, m), 6.67 (2H, d), 5.69 (2H, s), 4.80-4.40 (1H, m), 3.88-3.20 (8H, m), 2.13 (3H, s), 1.97-1.45 (4H, m), 1.34 (9H, br s)

**Интермедиат 198:** 1,1-Диметилэтил [(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(4-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат

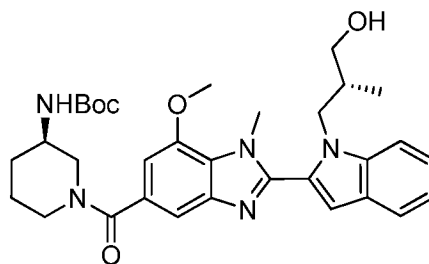


Гидросульфит натрия (162 мг, 0.793 ммоль), растворённый в воде (2.0 мл), добавляли к раствору 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (150 мг, 0.396 ммоль) и 1-(4-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-карбальдегида (103 мг, 0.436 ммоль) в этаноле (4 мл) при rt в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение ночи. Добавляли ещё одну порцию гидросульфита натрия (162 мг, 0.793 ммоль) в воде (2.0 мл) и реакционную смесь снова нагревали до 85 °С в течение ~3 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 95 °С в течение ~3 ч. Снова добавляли гидросульфит натрия (81 мг, 0.396 ммоль) и реакционную смесь снова нагревали при 95 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли MeOH (20 мл), добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и полученную

суспензию отфильтровывали и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде жёлтого масла. Этот сырой продукт очищали в системе Biotage SP4, используя силикагель (10 г) в градиенте 0 % (20 % MeOH/DCM)/DCM) - > 100 % (20 % MeOH/DCM)/DCM. Объединяли соответствующие фракции и выпаривали в вакууме, получая продукт, который был всё ещё загрязнён. Этот продукт затем очищали двумя порциями, используя MDAF (Метод В). Объединяли соответствующие фракции, получали желательный продукт в виде твёрдого вещества белого цвета - 1,1-диметилэтил [(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(4-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (107 мг, 0.189 ммоль, выход 47.8 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.91$  мин,  $MH^+ = 565.5$

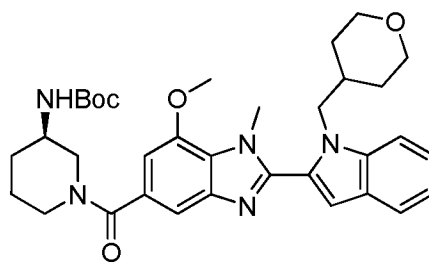
**Интермедиат 199:** *трет*-Бутил ((*R*)-1-(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-тил)карбамат



К раствору (*R*)-1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индол-2-карбальдегида (210 мг, 0.967 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли *трет*-бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (395 мг, 0.967 ммоль) и затем добавляли раствор дитионита натрия (269 мг, 1.547 ммоль) в воде (5.00 мл). Эту смесь нагревали при 95 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и пропускали объединённые органические фазы через гидрофобный стеклянный фильтр. Органические вытяжки упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта. Этот продукт растворяли в DCM и очищали хроматографией на силикагеле (20 г), элюируя в градиенте 0-100 % этилацетата в DCM. Объединяли соответствующие фракции и упаривали *in vacuo*, получали титульное соединение в виде смолы кремового цвета, которая затвердевала при стоянии (310 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.13$  мин,  $MH^+ = 576.3$ .

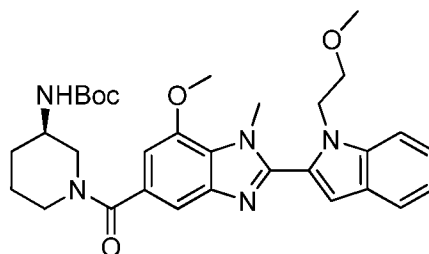
**Интермедиат 200:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-метокси-1-метил-2-(1-((тетрагидро-2*H*-пиперан-4-ил)метил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 199, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.16$  мин,  $MH^+ = 602.3$ .

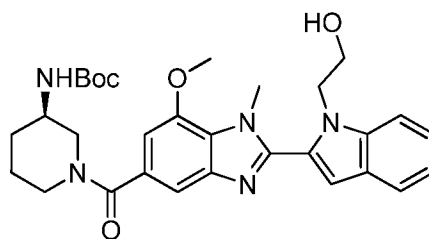
**Интермедиат 201:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(7-метокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 199, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.15$  мин,  $MH^+ = 562.3$ .

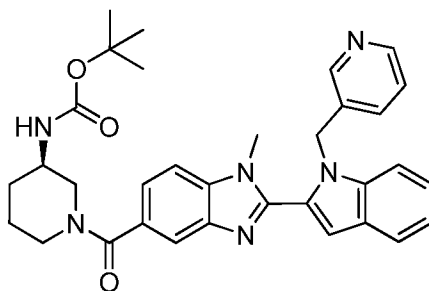
**Интермедиат 202:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 199, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.02$  мин,  $MH^+ = 548.3$ .

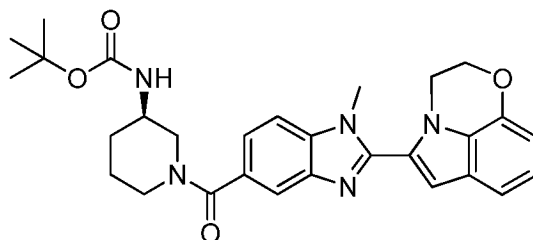
**Интермедиат 203:** 1,1-Диметилэтил [(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(3-пиридинметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат



Гидросульфит натрия (244.3 мг, 1.193 ммоль), растворённый в воде (1.5 мл), добавляли к перемешиваемому раствору 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (148.6 мг, 0.393 ммоль) и 1-(3-пиридинилметил)-1*H*-индол-2-карбальдегида (159.2 мг, 0.404 ммоль) в этаноле (3.5 мл) при гт в пробирке для микроволнового нагрева объёмом 5 мл. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч при 85 ° С. Реакционную смесь снова нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч при 90 ° С. Затем к реакционной смеси опять добавляли гидросульфит натрия (80 мг, 0.393 ммоль) и нагревали в микроволновой печи в течение 45 мин при 100 ° С. В реакционную смесь добавляли метанол и затем сушили полученную смесь над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После этого реакционную смесь отфильтровывали через гидрофобный стеклянный фильтр и упаривали в вакууме. Концентрированную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (25 г) в градиенте 40-100 % этилацетат/циклогексан. Вследствие полярности полученного продукта затем применяли градиент 0-100 % (20 % метанол в DCM)/DCM). После второй стадии очистки собирали соответствующие фракции и упаривали в вакууме, получая твёрдое вещество желтоватого цвета - 1,1-диметилэтил [(3*R*)-1-({1-метил-2-[1-(3-пиридинметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (133 мг, 60 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.96 мин, МН<sup>+</sup> = 565.3

**Интермедиат 204:** 1,1-Диметилэтил ((3*R*)-1-{[2-(2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат

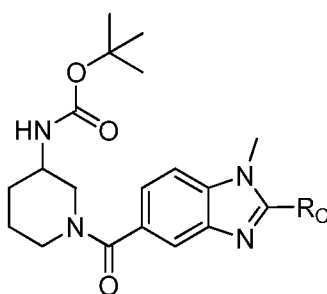


Гидросульфит натрия (657 мг, 3.21 ммоль) растворяли в воде (3 мл), затем добавляли к раствору 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (404 мг, 1.07 ммоль) и 2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-*hi*]индол-5-карбальдегида (200 мг, 1.07 ммоль) в EtOH (12 мл)

при rt. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 5 ч, используя микроволновой нагрев, затем оставляли охлаждаться до rt. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении, получали 610 мг сырого продукта в виде твёрдого вещества жёлтого цвета. Этот сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали циклогексаном и EtOAc от 40 до 100 %) с получением титульного соединения в виде бледно-жёлтого твёрдого продукта (286 мг, 52 %).

LCMS (Метод В): Rt = 1.10 мин, МН+ = 516.5.

Другие *рацемические* Интермедиаты, указанные в следующей таблице, получали аналогично получению Интермедиата 204.

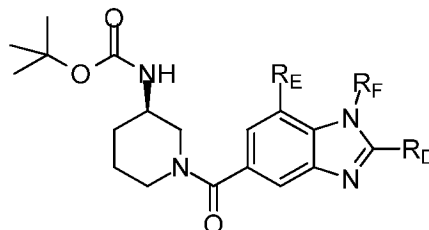


Интермедиат	R <sub>C</sub>	Выход/ %	LCMS
<b>205:</b> 1,1-Диметилэтил [1-({1-метил-2-[1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		64	LCMS (Метод В): Rt = 1.15 мин, МН+ = 572.5
<b>206:</b> 1,1-Диметилэтил (1-({2-(6-бром-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-		32	LCMS (Метод В): Rt = 1.36 мин, МН+ = 582.4

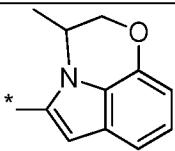
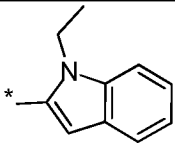
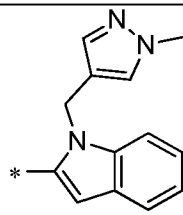


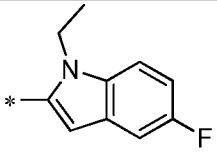
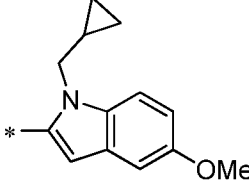
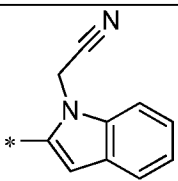
ил)карбамата и 6-бром-1-этил-1H-индол-2-карбальдегида)			
--	--	--	--

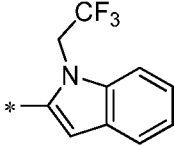
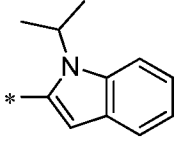
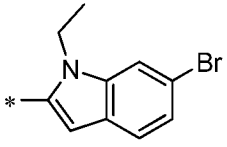
Другие Интермедиаты, указанные в следующей таблице, получали аналогично получению Интермедиата 204:

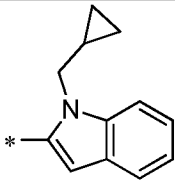
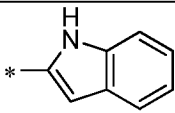
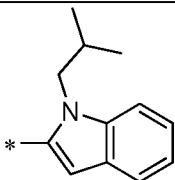


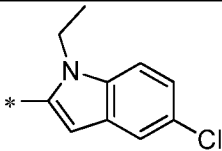
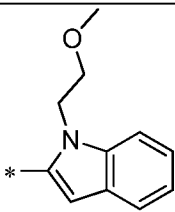
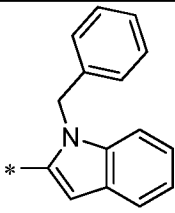
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>207:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-этил-7-(метилокси)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-этил-7-(метилокси)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида).			Me	LCMS (Метод А) Rt = 1.24 мин, МН <sup>+</sup> = 532.3
<b>208:</b> 1,1-Диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -[1,4]оксазепино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-6-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -[1,4]оксазепино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-6-карбальдегида)		H	Me	LCMS (Метод А): Rt = 1.16 мин, МН <sup>+</sup> = 530.2

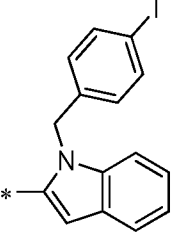
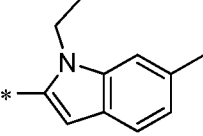
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<p><b>209:</b> 1,1-Диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-[[1-метил-2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 3-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-карбальдегида)</p>		H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.17 мин, MН <sup>+</sup> = 530.3
<p><b>210:</b> (<i>R</i>)-<i>трет</i>-Бутил (1-(1-этил-2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(4-(этиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-этил-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида)</p>		H	Et	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.21 мин, MН <sup>+</sup> = 516.
<p><b>211:</b> 1,1-Диметилэтил {(3<i>R</i>)-1-[[1-метил-2-{1-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-ил}-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)метил]-1<i>H</i>-индол-</p>		H	Me	LCMS: (Метод В) R <sub>t</sub> = 1.03 мин, MН <sup>+</sup> = 568.3

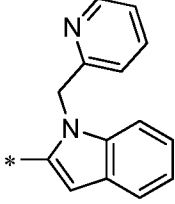
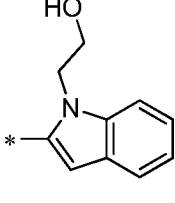
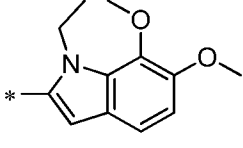
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
2-карбальдегида)				
<b>212:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(2-(1-этил-5-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-этил-5-фтор-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		H	Me	LCMS: (Метод В) Rt = 1.17 мин, МН <sup>+</sup> = 520.3
<b>213:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(циклопропилметил)-5-(метилокси)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(циклопропилметил-5-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		H	Me	LCMS (Метод В) Rt = 1.16 мин, МН <sup>+</sup> = 558.3
<b>214:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(цианометил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 2-(2-формил-1 <i>H</i> -индол-1-ил)ацетонитрил)		H	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.09 мин, МН <sup>+</sup> = 513.2

Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<p><b>215:</b> 1,1-Диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат и 1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида)</p>		H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.20 мин, MН <sup>+</sup> = 556.2
<p><b>216:</b> 1,1-Диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(1-метилэтил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамата и 1-(1-метилэтил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида)</p>		H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.18 мин, MН <sup>+</sup> = 516.4
<p><b>217:</b> 1,1-Диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{2-(6-бром-1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамата и 6-бром-1-этил-1<i>H</i>-индол-2-</p>		H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.26 мин, MН <sup>+</sup> = 582.2

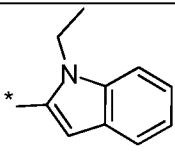
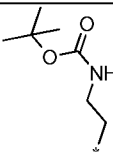
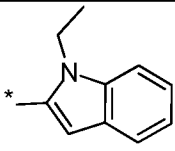
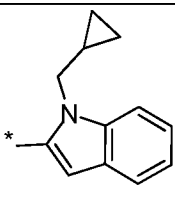
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
карбальдегида)				
<b>218:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({2-[1-(циклопропилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-yl} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил}-3-пиперидинил]карбамата и 1-(циклопропилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		H	Me	cLCMS (Метод В): Rt = 1.19 мин, MH <sup>+</sup> = 528.4
<b>219:</b> 1,1-Диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{2-(1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил((3 <i>R</i> )-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида) (коммерчески доступен, например, в Sigma-Aldrich))		H	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.01 мин, MH <sup>+</sup> = 474.2
<b>220:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({1-метил-2-[1-(2-метилпропил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{4-(метиламино)-3-		H	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.27 мин, MH <sup>+</sup> = 530.3

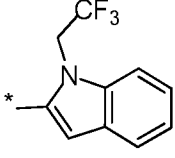
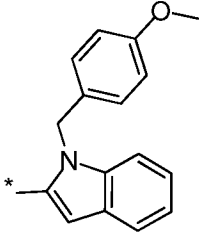
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-изобутил-1H-индол-2-карбальдегида)				
<b>221:</b> 1,1-Диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{{2-(5-хлор-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{{4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 5-хлор-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		H	Me	cLCMS (Метод А): Rt = 1.30 мин, МН <sup>+</sup> = 536.2
<b>222:</b> 1,1-Диметилэтил {(3 <i>R</i> )-1-[(1-метил-2-{1-[2-(метилокси)этил]-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{{4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-[2-(метилокси)этил]-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)		H	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.07 мин, МН <sup>+</sup> = 532.4
<b>223:</b> 1,1-Диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-yl}карбонил)-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил		H	Me	LCMS (Метод А): Rt = 1.30 мин, МН <sup>+</sup> = 564.4

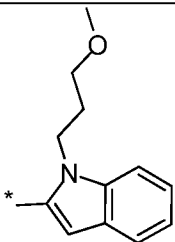
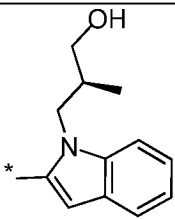
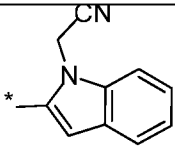
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-(фенилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)				
<b>224:</b> 1,1-Диметилэтил {(3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[4-йодфенил]метил}-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил} карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-йодбензил)-1 <i>H</i> -индол-2-карбальдегида)	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an asterisk at the 5-position. It is substituted at the 2-position with a 1-(4-iodophenyl)ethylamino group. The iodine atom is at the para position of the phenyl ring.</p>	H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.35 мин, МН <sup>+</sup> = 690.4
<b>225:</b> 1,1-Диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[2-(1-этил-6-метил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-yl]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-этил-6-метил-1 <i>H</i> -индол)-2-карбальдегида)	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an asterisk at the 5-position. It is substituted at the 2-position with a 1-(1-ethyl-6-methyl-1<i>H</i>-indol-2-yl)ethylamino group.</p>	H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.21 мин, МН <sup>+</sup> = 516.3

Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<p><b>226:</b> 1,1-Диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(2-пиридинилметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил)карбамат (получен из (1,1-диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-(2-пиридинметил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида)</p>		H	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.01 мин, MН <sup>+</sup> = 565.6
<p><b>227:</b> 1,1-Диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамат (получен из (1,1-диметилэтил ((3<i>R</i>)-1-{4-(метиламино)-3-нитрофенил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-(2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-индол-2-карбальдегида)</p>		H	Me	cLCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 0.98 мин, MН <sup>+</sup> = 518.5
<p><b>228:</b> (<i>R</i>)-<i>трет</i>-Бутил (1-(2-(1-этил-6,7-диметокси-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-этил-6,7-</p>		H	Me	LCMS (Метод А): R <sub>t</sub> = 1.21 мин, MН <sup>+</sup> = 562.33



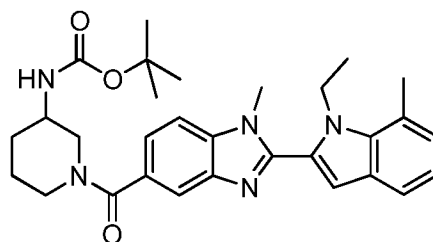
Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
диметокси-1H-индол-2-карбальдегида)				
<b>229:</b> 1,1-Диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{{1-[2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-амино)этил]-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил {{(3 <i>R</i> )-1-[(4-{{2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-амино)этил]амино}-3-нитрофенил)карбонил]-3-пиперидинил)карбамата и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида)		H		LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.23 мин, MН <sup>+</sup> = 631.5.
<b>230:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитро-5-(трифторметил)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида)		CF <sub>3</sub>	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.35 мин, MН <sup>+</sup> = 570.5.
<b>231:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-		OMe	Me	LCMS (Метод В): R <sub>t</sub> = 1.51 min, MН <sup>+</sup> = мин.4

Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида)				
<b>232:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил(1-(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-карбальдегида)		OMe	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.51 мин, МН <sup>+</sup> = 586
<b>233:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинилркарбамата и 1-{[4-(метилокси)фенил]метил}-1H-индол-2-карбальдегида)		H	Me	LCMS (Method B): Rt = 1.22 min, МН <sup>+</sup> = 594.5.

Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
<b>234:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(7-метокси-2-(1-(3-метоксипропил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-(3-метоксипропил)-1H-индол-2-карбальдегида)		OMe	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.18 мин, МН <sup>+</sup> = 576.3.
<b>235:</b> <i>трет</i> -Бутил (( <i>R</i> )-1-(2-(1-(( <i>S</i> )-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и ( <i>S</i> )-1-(3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-карбальдегида)		OMe	Me	cLCMS (Method В): Rt = 1.13 min, МН <sup>+</sup> = 576.4.
<b>236:</b> ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -Бутил (1-(2-(1-(цианометил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(3-метокси-4-		OMe	Me	LCMS (Метод В): Rt = 1.16 мин, МН <sup>+</sup> = 543.3.

Интермедиат	R <sub>D</sub>	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>	LCMS
(метиламино)-5-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 2-(2-формил-1H-индол-1-ил)ацетонитрила)				

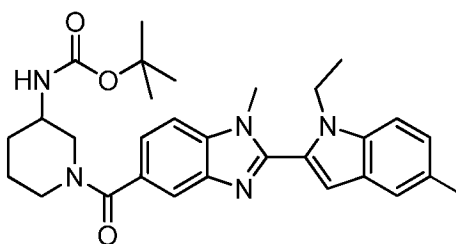
**Интермедиат 237:** 1,1-Диметилэтил (1-{[2-(1-этил-7-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 204, из 1,1-диметилэтил (1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-этил-7-метил-1H-индол-2-карбальдегида

VT <sup>1</sup>H NMR (400 MHz): (DMSO-d<sub>6</sub>): δH 7.76 (1H, s), 7.65(1H, d), 7.52(1H, m), 7.39(1H, dd), 7.05-7.01(2H, m), 6.97(1H, s), 6.28(1H, bd), 4.66(2H, q), 4.01(1H, dd), 3.91(3H, s), 3.82(1H, m), 3.46(1H, m), 3.12(1H, m), 3.04(1H, m), 2.78(3H, s), 1.93(1H, m), 1.77(1H, m), 1.53(2H, m), 1.37(9H, s), 1.22(3H, t).

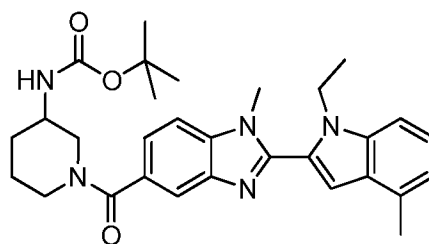
**Интермедиат 238:** 1,1-Диметилэтил (1-{[2-(1-этил-5-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 204, из *трет*-бутил (1-(4-(метиламино)-3-нитробензоил)пиперидин-3-ил)карбамата и 1-этил-5-метил-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В): Rt = 1.22 мин, MH<sup>+</sup> 516

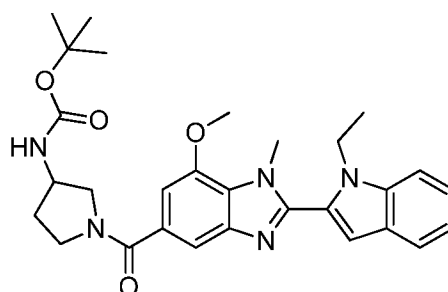
**Интермедиат 239:** 1,1-Диметилэтил (1-{[2-(1-этил-4-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 204, из 1,1-диметилэтил (1-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата и 1-этил-4-метил-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.21$  мин,  $MH^+$  516

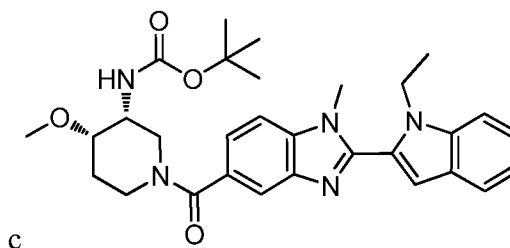
**Интермедиат 240:** *tert*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат



Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиата 204, из *tert*-бутил (1-(3-метокси-4-(метиламино)-5-нитробензоил)пирролидин-3-ил)карбамата и 1-этил-1H-индол-2-карбальдегида.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.17$  мин,  $MH^+ = 518.3$ .

**Интермедиат 241:** *cis* (+/-)-*tert*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамат

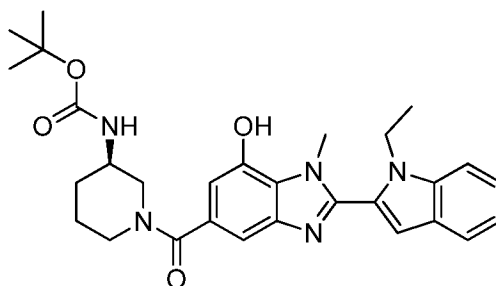


К перемешиваемому раствору *cis* (+/-)-*tert*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата (53 мг, 0.102 ммоль) в безводном DMF (0.4 мл) в атмосфере азота при  $r_t$  добавляли 60 % NaH в минеральном масле (7.17 мг, 0.179 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли йодметан (7 мкл, 0.112 ммоль). Продолжали перемешивать смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (водн.) (1 мл) и EtOAc (1 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (2 x 1 мл). Органический слой

сушили, используя гидрофобный стеклянный фильтр, и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали, используя MDAР (Метод В). Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель в токе азота, получали титульное соединение в виде бесцветной смолы (27 мг, 0.051 ммоль, 50 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.17$  мин,  $MH^+ 532$ .

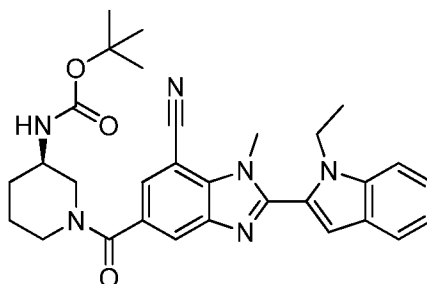
**Интермедиат 242:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



В круглодонную колбу, снабжённую мешалкой, добавляли (*R*)-*трет*-бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (500 мг, 0.861 ммоль), затем вводили ди-*трет*-бутил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (30 мг, 0.071 ммоль) и затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (35 мг, 0.044 ммоль) и KOH (29 мг, 2.58 ммоль). Полученную смесь растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и затем добавляли воду (5 мл) и промывали смесь азотом, затем нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, затем распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл) и после этого отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл), затем объединённые органические вытяжки пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр, упаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт в виде оранжевой смолы. Этот продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя системой растворителей ацетон/циклогексан (0 - 60 %) с получением титульного соединения в виде твёрдого продукта белого цвета (250 мг, выход 56 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.07$  мин,  $MH^+ = 518.4$

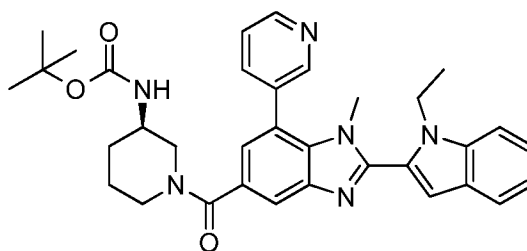
**Интермедиат 243:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-циан-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



(*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (50 мг, 0.086 ммоль) перемешивали в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) с тетракис-палладием (4.98 мг, 4.31 мкмоль) и цианидом цинка (10.11 мг, 0.086 ммоль) в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 150 ° C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x 2). Органические вытяжки объединяли, промывали рассолом, пропускали через гидрофобный картридж и упаривали в вакууме с получением масла бледно-жёлтого цвета. Масло очищали хроматографией в системе Biotage SP4 (картридж SNAP с 10 г силикагеля), элюируя этилацетатом в циклогексане - 0 - 50 % на 10 объёмов колонки и затем 50 % этилацетата в циклогексане на 5 объёмов колонки. Объединяли соответствующие фракции и упаривали в вакууме с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (40 мг, 88 %).

LCMS (Метод B): Rt = 1.24 мин, MH<sup>+</sup> = 527.4

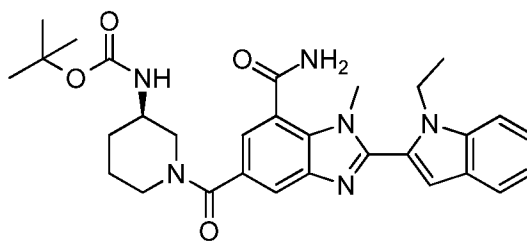
**Интермедиат 244:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(пиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



(*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (50 мг, 0.086 ммоль) перемешивали в смеси 1,4-диоксана (0.9 мл) и воды (0.3 мл) с пиридин-3-илбороновой кислотой (11.65 мг, 0.095 ммоль), тетракис-палладием (9.95 мг, 8.61 мкмоль) и карбонатом калия (23.81 мг, 0.172 ммоль) в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 100 ° C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (x 2), пропускали через гидрофобный картридж и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией в системе Biotage SP4 (картридж SNAP с 10 г силикагеля), элюируя метанолом в DCM (0 - 7 %) на 15 объёмов колонки. Релевантные фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (45 мг, 90 %).

LCMS (Метод B): Rt = 1.09 мин, MH<sup>+</sup> = 579.5

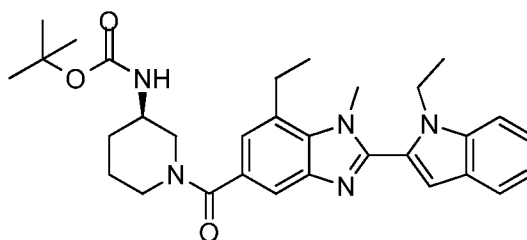
**Интермедиат 245:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(7-карбамоил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



По каплям добавляли перекись водорода (0.067 мл, 0.760 ммоль, 35 % в воде) к перемешиваемой суспензии (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-циан-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (40 мг, 0.076 ммоль) и карбоната калия (20.99 мг, 0.152 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл), охлажденной на ледяной бане в атмосфере азота. Давали смеси нагреться до *rt* и перемешивали при *rt* в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (x 2), пропускали через гидрофобный картридж и упаривали при пониженном давлении с получением титруемого соединения в виде бледно-желтого масла (48 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.05$  мин,  $MH^+ = 545.4$

**Интермедиаг 246:** (*R*)-*tert*-Бутил (1-(7-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



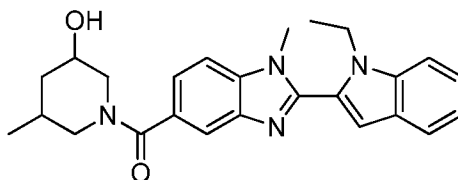
К смеси (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (150 мг, 0.258 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5.28 мг, 6.46 мкмоль) и карбоната цезия (253 мг, 0.775 ммоль) в атмосфере азота добавляли сухой тетрагидрофуран (THF) (4 мл). К перемешиваемой суспензии одной порцией добавляли триэтилбор (1M раствор в THF) (0.8 мл, 0.800 ммоль), и смесь нагревали при кипении в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до *rt* и добавляли 50 % водный раствор уксусной кислоты (4 мл). Раствор кипятили в течение 1 ч и оставляли при *rt* на ночь. Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (x 2). Объединенные органические вытяжки промывали рассолом, сушили при помощи гидрофобной фритты и выпаривали *in vacuo* с получением оранжевого масла (149 мг). К остатку добавляли дихлорметан и очищали хроматографией в системе Biotage SP4 (картридж SNAP с 10 г силикагеля), в градиенте 0-5 % дихлорметан-метанол в количестве 17 CV's. Фракции,



полученные в момент выхода большого УФ пика, объединяли и выпаривали, получая жёлтое масло (136 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.21$  мин,  $MH^+ = 530.3$ .

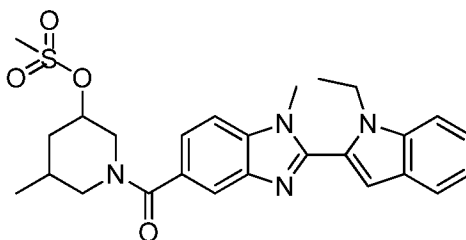
**Интермедиаг 247:** (2-(1-Этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)(3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)метанон, диастереомерная смесь



К (2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоте (200 мг, 0.626 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (4 мл) добавляли HATU (238 мг, 0.626 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.175 мл, 1.253 ммоль), затем добавляли 5-метилпиперидин-3-ол (72.1 мг, 0.626 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Эту смесь распределяли между DCM и насыщенным раствором лимонной кислоты (x 3). Объединённые органические вытяжки промывали лимонной кислотой (x 2) и удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM и помещали в колонку с силикагелем, элюируя 0-100 % этилацетата в циклогексане. Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель, получали остаток, который сушили в условиях высокого вакуума в течение выходных дней, получали белую пену (94 мг, 35 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.97$  мин,  $MH^+ = 417.2$ ,

**Интермедиаг 248:** 1-(2-(1-Этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-метилпиперидин-3-илметансульфонат, диастереомерная смесь

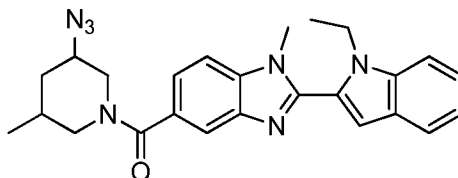


К (2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)(3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)метанону (92 мг, 0.221 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл) добавляли мезилхлорид (0.021 мл, 0.265 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0.037 мл, 0.265 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Снова добавляли Et<sub>3</sub>N (0.037 мл, 0.265 ммоль) и мезилхлорид (0.021 мл, 0.265 ммоль), и реакционную смесь оставляли на 3 ч. Остаток распределяли между DCM и водой (x 3). Объединённые органические вытяжки промывали водой и удаляли растворитель. Остаток сушили в

условиях высокого вакуума в течение 1 ч, получали желательный продукт (148 мг, 127 %) в виде жёлтого маслянистого твёрдого вещества, которое применяли сырым.

LCMS (Метод В):  $R_t=1.11$  мин,  $MH^+=495.2$ ,

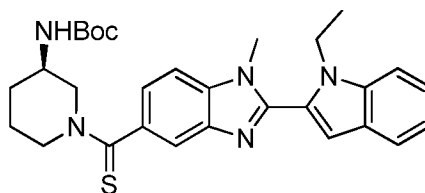
**Интермедиаг 249:** (3-Азидо-5-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон, диастереомерная смесь



К 1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-5-метилпиперидин-3-илметансульфонату (109 мг, 0.221 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (5 мл) добавляли азид натрия (28.7 мг, 0.442 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 90 ° C в атмосфере азота. Снова добавляли NaN<sub>3</sub> (20 мг) и реакционную смесь оставляли на ночь. Полученный раствор распределяли между этилацетатом и водой (x 3), объединённые органические вытяжки промывали водой и удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM и помещали в колонку с силикагелем, элюируя 0-50 % этилацетата в циклогексане. Органические вытяжки объединяли и удаляли растворитель, получая белые иглы, которые сушили в условиях высокого вакуума в течение 2 ч, получали желательный продукт в виде твёрдого вещества белого цвета (104 мг, 107 %), которое использовали без очистки.

LCMS (Метод В):  $R_t=1.19$  мин,  $MH^+=442.1$ .

**Интермедиаг 250:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонотиоил)пиперидин-3-ил)карбамат

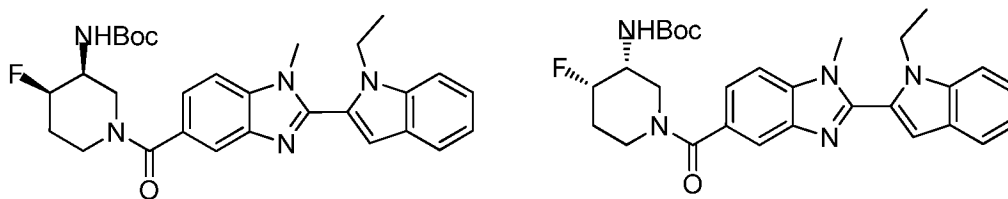


К раствору 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (36 мг, 0.072 ммоль) последовательно добавляли реагент Лавессона (17.42 мг, 0.043 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 1 ч. Затем давали реакционной смеси охладиться до  $r_t$ , упаривали *in vacuo* и сразу же использовали для следующей реакции.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.24$  мин,  $MH^+ = 518.3$ .

**Интермедиагты 251 и 252:** *трет*-Бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат и *трет*-Бутил

((3*R*,4*S*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат, индивидуальные неизвестные энантиомеры

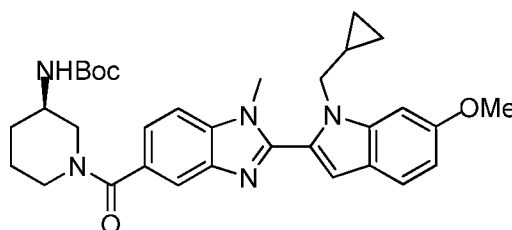


Ди-*трет*-бутилдикарбонат (48.8 мг, 0.223 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (*цис*-(+/-)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (85.2 мг, 0.203 ммоль) в DCM (5 мл), затем добавляли DIPEA (0.043 мл, 0.244 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при *rt* в течение 3 ч и затем оставляли стоять на 16 ч (с вечера). Этот сырой продукт очищали хроматографией в системе Biotage SP4 (картридж SNAP с 10 г силикагеля), элюируя в градиенте 1-100 % EtOAc в циклогексане на 10 CV. Органические вытяжки объединяли и удаляли летучие при пониженном давлении, получали сырой рацемический продукт (110 мг). Полученную смесь разделяли хиральной хроматографией (Метод N). Изомер 1 (45 мг) и изомер 2 (36 мг) выделяли в отдельности

Изомер 1: LCMS (Метод B):  $R_t = 1.16$  мин,  $MH^+ = 520.3$ .

Изомер 2: LCMS (Метод B):  $R_t = 1.17$  мин,  $MH^+ = 520.3$ .

**Интермедиат 253:** (*R*)-*трет*-Бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

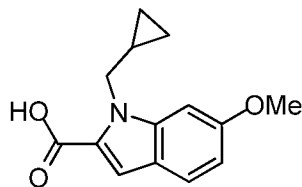


1-(Циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (169 мг, 0.517 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и к этому раствору добавляли HATU (216 мг, 0.568 ммоль) и DIPEA (0.271 мл, 1.550 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при *rt*, затем добавляли (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (180 мг, 0.517 mmol). Реакционную смесь перемешивали при 45 ° C в течение 5.5 ч. Реакционную смесь охлаждали и гасили добавлением воды (10 мл), затем разделяли фазы при помощи EtOAc (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл), органические вытяжки объединяли и промывали  $NaHCO_3$ , затем рассолом, сушили и упаривали, получали сырой продукт тёмно-голубого цвета (324 мг). Этот сырой продукт очищали хроматографией в системе

Biotage SP4 (картридж SNAP с 25 г силикагеля), элюируя в градиенте 0-100 % EtOAc в циклогексане в количестве 15 CV. Соответствующие фракции объединяли и удаляли летучие при пониженном давлении, получали 207 мг желательного промежуточного продукта в виде бледно-оранжевого масла. Этот продукт растворяли в толуоле (10 мл) и добавляли уксусную кислоту (0.030 мл, 0.517 ммоль) и раствор нагревали при кипении в течение 4 ч, затем выдерживали в течение 16 ч и снова нагревали при кипении в течение 24 ч. Добавляли 30 мкл уксусной кислоты и нагревали смесь при кипении ещё час. Давали реакционной смеси охладиться, удаляли летучие при пониженном давлении, получали 180 мг сырого продукта в виде светло-оранжевого масла. Этот сырой продукт очищали хроматографией в системе Biotage SP4 (картридж SNAP с 10 г силикагеля), элюируя в градиенте 0-100 % EtOAc в циклогексане в количестве 10 CV. Соответствующие фракции объединяли и удаляли летучие при пониженном давлении, получали (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (147 мг, 0.264 ммоль, выход 51.0 %) в виде орнжевого масла.

LCMS (Метод В):  $R_t = 1.16$  мин,  $MH^+ = 558.4$ .

**Интермедиат 254:** 1-(Циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-карбоновая кислота

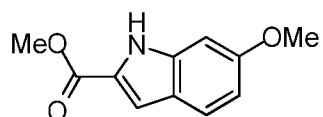


Метил 6-метокси-1*H*-индол-2-карбоксилат (243 мг, 1.101 ммоль) растворяли в DMF (4 мл), к этому раствору добавляли гидрид натрия (44.0 мг, 1.101 ммоль, 60 % дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли (бромметил)циклопропан (0.107 мл, 1.101 ммоль). Через 40 мин LCMS показала наличие 53 % исходного вещества и 28 % метилового эфира желательного продукта. Реакционную смесь перемешивали в течение выходных дней. LCMS показала, что количество метилового эфира желательного соединения увеличилось. Снова добавляли (бромметил)циклопропан (0.5 мл, 5.16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 40 мин. LCMS показала, что количество метилового эфира желательного соединения снова увеличилось (39 %). Реакционную смесь перемешивали ещё в течение 3 ч. LCMS показала отсутствие значительных изменений. Добавляли ещё аликвоту гидрида натрия и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавляли ещё аликвоту (бромметил)циклопропана. Снова добавляли гидрид натрия (44.0 мг, 1.101 ммоль) и

оставляли реакционную смесь при перемешивании в течение ночи. К реакционной смеси добавляли ещё одну аликвоту (бромметил)циклопропана (0.5 мл, 5.16 ммоль). Полученный раствор оставляли при перемешивании в течение 2.5 ч. В раствор снова добавляли гидрид натрия (44.0 мг, 1.101 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при rt. К реакционной смеси снова добавляли аликвоту (бромметил)циклопропана (0.5 мл, 5.16 ммоль) и оставляли полученный раствор при перемешивании в течение 1 ч. LCMS показала наличие 13 % исходного вещества, 33 % метилового эфира желательного продукта и 39 % самого желательного продукта. К реакционной смеси снова добавляли аликвоту (бромметил)циклопропана (0.5 мл, 5.16 ммоль) и оставляли полученный раствор при перемешивании в течение 4 ч. Добавляли гидрид натрия (44 мг, 1.101 ммоль) и оставляли полученный раствор при перемешивании в течение 30 мин. LCMS показала 64 % конверсию в желательное соединение. К реакционной смеси осторожно добавляли NaOH (1 мл, 2 ммоль, 2М) и оставляли полученный раствор при перемешивании в течение 1.5 ч. К реакционной смеси снова добавляли ещё одну аликвоту NaOH (1 мл, 2 ммоль) и оставляли полученный раствор при перемешивании в течение 30 мин. LCMS показала 78 % конверсию в желательное соединение. Водный слой подкисляли NH<sub>4</sub>Cl (нас.) и экстрагировали 3 x EtOAc. Органические вытяжки объединяли, пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и удаляли растворитель в вакууме, получая сырой продукт (366 мг) в виде коричневого твёрдого вещества. Это вещество применяли в сыром виде в следующей реакции.

LCMS (Метод В): Rt = 1.01 мин, MH<sup>+</sup> = 246.0.

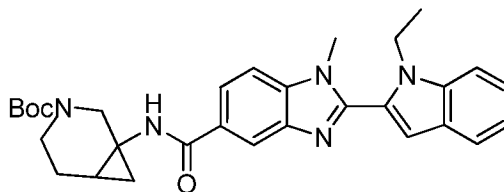
**ИнтермедиаТ 255:** Метил 6-метокси-1*H*-индол-2-карбоксилат



6-Метокси-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (1 г, 5.23 ммоль, коммерчески доступную, например, в Amfinesom Inc.) растворяли в метаноле (16 мл), к этому раствору добавляли HCl (12.39 М, 1.689 мл, 20.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в атмосфере азота в течение 3 ч. Оставляли реакционную смесь при перемешивании в течение ночи при 65 °С в атмосфере азота. LCMS показала 43 % конверсию в желательный продукт. Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в атмосфере азота ещё в течение 4.5 ч. Затем давали полученному раствору охладиться и довели величину рН до 14 при помощи NaOH (2 М). Желательный продукт отфильтровывали с получением желательного соединения (328 мг) в виде коричневого твёрдого вещества.

LCMS (Метод В): Rt = 0.92 мин, MH<sup>+</sup> = 442.1.

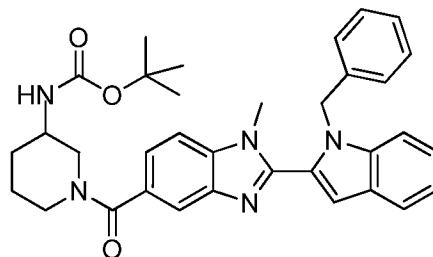
**Интермедиаг 256:** *трет*-Бутил 1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-иметил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (149 мг, 0.466 ммоль) и НАТУ (213 мг, 0.560 ммоль) добавляли к смеси триэтиламина (0.191 мл, 1.399 ммоль) и *трет*-бутил 1-амино-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (99 мг, 0.466 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и водой (x 3), полученные органические вытяжки объединяли и промывали водой (x 2). Затем удаляли растворитель, оставалось коричневое масло и LCMS показала, что в реакционной смеси оставались 2 основных компонента с временем удерживания 1.22 и 1.26. Разделение частично было успешным при использовании колонки с 25 г силикагеля, элюентом служили 0-50 % этилацетата в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли, получали более чистый продукт. После сушки получали *трет*-бутил 1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-иметил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат в виде твёрдого вещества белого цвета (144 мг, 0.255 ммоль, 54.7 %). Который использовали без дополнительной очистки в следующих реакциях.

LCMS (Метод В): Rt = 1.22 мин, MH<sup>+</sup> = 514.4.

**Интермедиаг 257:** *трет*-Бутил (1-(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

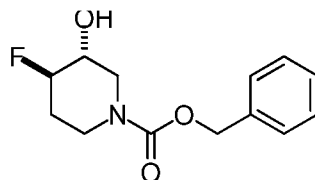


Получали способом, аналогичным способу получения Интермедиагата 145, из 1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-карбоновой кислоты и *трет*-бутил пиперидин-3-ил)карбамата.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 393 K) δ м. д. 7.76 - 7.69 (m, 2 H) 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.19 - 7.08 (m, 5 H) 7.00 - 6.93 (m, 2 H) 6.17 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 5.84 (s, 2 H) 3.99 (dd, J=12.7, 3.9 Hz, 1 H) 3.87

– 3.74 (m, 4 H) 3.52 – 3.39 (m, 1 H) 3.12 (ddd,  $J=13.2, 9.9, 3.1$  Hz, 1 H) 3.04 (dd,  $J=12.7, 8.9$  Hz, 1 H) 1.97 – 1.89 (m, 1 H) 1.79 - 1.71 (m, 1 H) 1.59 - 1.46 (m, 2 H) 1.35 (s, 9 H).

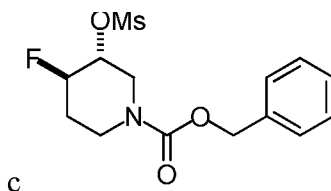
**Интермедиат 258:** (+/-)-(транс)-Бензил 4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



Триэтиламина гидрофторид (2.502 мл, 15.35 ммоль) из сосуда с зажимом помещали в пробирку из ПТФЭ, куда ранее был помещён бензил 7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (3.58 г, 15.35 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100 °С. Через 4 ч давали смеси охладиться. Эту смесь (прозрачное масло бледно-жёлтого цвета) снова нагревали при 100 °С ещё в течение 90 мин, затем давали охладиться до rt и выдерживали в течение 14 ч. Эту смесь (прозрачное масло бледно-жёлтого цвета) гасили путём осторожного добавления по каплям к перемешиваемому насыщенному водному раствору  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл), затем экстрагировали DCM (50 мл x3). Объединяли органические вытяжки и промывали рассолом, сушили при помощи гидрофобной фритты и упаривали, получая 4.35 г масла светло-оранжевого цвета (112 %). Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж SNAP со 100 г Si) в системе Biotage SP4, элюируя в градиенте 0 – 50 % EtOAc в циклогексане в количестве 30 CV. Соответствующие фракции объединяли, удаляли летучие при пониженном давлении, получали титульное соединение (2.78 г, 10.98 ммоль, выход 71.5 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.85$  мин,  $\text{MH}^+ = 254$

**Интермедиат 259:** (+/-)-(транс)-Бензил 4-фтор-3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

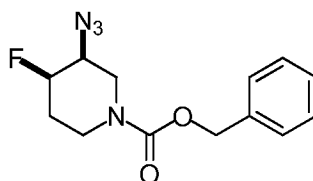


К перемешиваемому раствору (+/-)-(транс)-бензил 4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2.78 г, 10.98 ммоль) и триэтиламина (3.82 мл, 27.4 ммоль) в сухом DCM (40 мл), охлаждённому на ледяной бане, по каплям добавляли раствор метансульфонового ангидрида (3.82 г, 21.95 ммоль) в сухом DCM (20 мл) в атмосфере азота (замечена

небольшая экзотерма 3-4 ° C). В конце этого добавления давали смеси достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую вытяжку сушили при помощи гидрофобной фритты и упаривали *in vacuo*, получали титульное соединение в виде тёмно-оранжевого масла. (4.51 г, 124 %)

LCMS (Метод B): Rt = 0.97 мин, МН<sup>+</sup> = 332

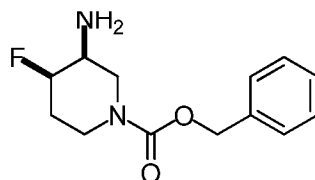
**Интермедиат 260:** (+/-)-(цис)-Бензил 3-азидо-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору (+/-)-(цис)-бензил 4-фтор-3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (2.9 г, 8.75 ммоль) в сухом DMF (11 мл) в атмосфере азота добавляли азид натрия (2.086 г, 32.1 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90 ° C, затем выдерживали в течение выходных дней (57 ч). LCMS выявила наличие исходного соединения. Полученную смесь нагревали при 120 ° C в течение 20 ч. Давали смеси охладиться, гасили её добавлением воды (30 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 x 60 мл). Органические вытяжки объединяли и промывали рассолом (3 x 60 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляли летучие при пониженном давлении, получая 1.9 г сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж SNAP со 100 г Si) в системе Biotage SP4, элюируя в градиенте 0-50 % EtOAc в циклогексане в количестве 20 CV. Объединяли соответствующие фракции и удаляли летучие при пониженном давлении, получая после упаривания в условиях высокого вакуума в течение ночи титульное соединение (888 мг, 3.19 ммоль, выход 36.5 %) в виде бледно-жёлтого масла.

LCMS (Метод B): Rt = 1.07 мин, МН<sup>+</sup> = 279

**Интермедиат 261:** (+/-)-(цис)-Бензил 3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилат



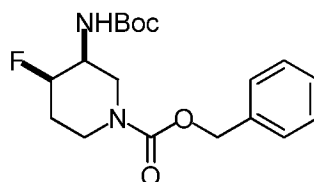
К перемешиваемому раствору (+/-)-(цис)-бензил 3-азидо-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (888 мг, 3.19 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (ТНФ) (25 мл) и воды (0.625 мл) в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (1256 мг, 4.79 ммоль). Полученную смесь нагревали при 35 ° C в течение 2 ч, затем при 50 ° C ещё в течение 2 ч, затем выдерживали при rt в течение 16 ч. Смесь помещали в предварительно уравновешенный



10 г SCX картридж, элюировали MeOH (3CV), затем 2M NH<sub>3</sub> в MeOH (3CV). Объединяли основные фракции и удаляли летучие при пониженном давлении, получая сырую смесь, содержащую желательный продукт и трифенилфосфина оксид. Смесь разбавляли раствором 10 % KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> и измеряли рН, добавляли твёрдый KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> для того, чтобы достичь рН=4 (до предела растворимости). Когда величина рН стала равной 5, раствор снова нейтрализовали твёрдым NaHCO<sub>3</sub>, (выделение пузырьков!) и использовали 10 % водный раствор лимонной кислоты для подкисления до рН=4. Эта попытка не удалась, величина рН осталась равной 5. Полученный раствор экстрагировали EtOAc, аналитика показала отсутствие разделения желательного продукта и трифенилфосфина оксида. При второй экстракции по ошибке вместо EtOAc был использован метанол. Водно-метанольный раствор упаривали *in vacuo* и соединяли с органическим слоем, затем снова упаривали *in vacuo*. Полученную смесь подкисляли 1.0 M HCl до рН=2 и экстрагировали при помощи EtOAc (x 3), затем нейтрализовали порошком NaHCO<sub>3</sub> (осторожно-выделение пузырьков!). Нейтрализованный водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (x 3), объединяли органические вытяжки, промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляли летучие при пониженном давлении, получали титульное соединение (523 мг, 2.074 ммоль, выход 65.0 %) в виде почти белого вещества.

LCMS (Метод В): Rt = 0.53 мин, МН<sup>+</sup> = 253.1

**Интермедиаг 262:** (+/-)-(цис)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

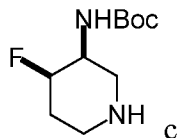


К перемешиваемому раствору (+/-)-(цис)-бензил 3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (523 мг, 2.074 ммоль) в смеси хлороформа (6 мл) и триэтиламина (0.347 мл, 2.489 ммоль) в атмосфере азота добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (498 мг, 2.282 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем эту смесь разбавляли добавлением DCM и экстрагировали при помощи NaHCO<sub>3</sub> (3 x 60 мл), сушили, применяя гидрофобный стеклянный фильтр и при пониженном давлении удаляли летучие с получением 0.87 г сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (картридж SNAP с 25 г Si) в системе Biotage SP4, элюируя в градиенте 0-50 % EtOAc в циклогексане в количестве 10 CV. Объединяли соответствующие фракции и при пониженном давлении удаляли летучие, получали через 2 ч упаривания в условиях

высокого вакуума, титульное соединение (700 мг, 1.986 ммоль, 96 %) в виде бесцветного масла.

LCMS (Метод В): Rt = 1.14 мин MH<sup>+</sup> = 353

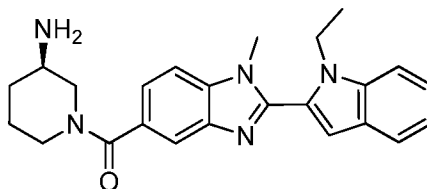
**Интермедиаг 263:** (+/-)-*трет*-Бутил ((*цис*)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат



(+/-)-(*цис*)-Бензил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (700 мг, 1.986 ммоль) в метаноле (40 мл) гидрировали с использованием проточного устройства (ёмкость с H<sub>2</sub>, регулировка, скорость потока 1 мл/мин, заполнение водородом, давление 1 атм, комнатная температура). TLC и NMR образца через 10 мин показали полную конверсию. Удаляли летучие при пониженном давлении, получали титульное соединение (457 мг, 2.094 ммоль, выход 105 %) в виде порошка белого цвета.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 393 K, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м. д. 5.90 (br. s., 1 H) 4.76 (ddt, J=50.1, 6.0, 2.9, 2.9 Hz, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 2.58 - 2.79 (m, 4 H) 1.60 - 1.89 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H)

**Пример 1а:** (3*R*)-1-{{2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиридинамин



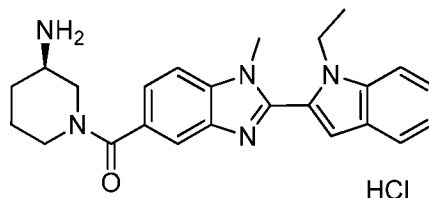
К раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (874 мг, 1.742 ммоль) в дихлорметане (DCM) (7 мл) добавляли TFA (1.879 мл, 24.39 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при rt в течение 2 ч. Упаривали реакционную смесь *in vacuo*, получали жёлтое масло. Это масло растворяли в метаноле и пропускали через SCX картридж (10 г). В качестве элюента использовали метанол (3 объёма колонки), получали в виде свободного основания при помощи 2 М аммиака в метаноле. Фильтрат аммиачных фракций упаривали *in vacuo* с получением твёрдого вещества жёлтого цвета - (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (652 мг, 1.624 ммоль, выход 93 %).

LCMS (с муравьиной кислотой): Rt = 0.79 мин, MH<sup>+</sup> = 402.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.35-4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75-

3.35 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 1.93– 1.83 (m, 1H), 1.79 -1.54 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.28 (t, 3H).

**Пример 1b:** (3*R*)-1-{{2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин, гидрохлорид



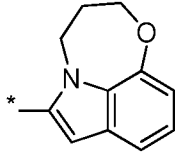
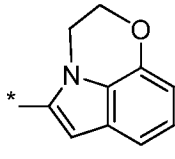
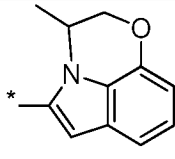
К раствору (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (214 мг, 0.533 ммоль) в дихлорметане (DCM) (5 мл) в пробирке объёмом 20 мл добавляли HCl (1.0 М в Et<sub>2</sub>O) (0.533 мл, 0.533 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при rt в течение 15 мин. При добавлении HCl появился осадок, но при перемешивании он исчезал. Растворитель удаляли при положительном давлении азота и сушили полученный образец *in vacuo*, получали твёрдое вещество бледно-жёлтого цвета - (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид (231 мг, 0.527 ммоль, выход 99 %).

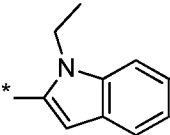
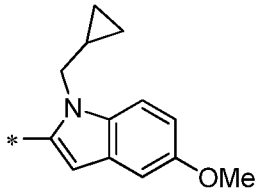
LCMS (с муравьиной кислотой): Rt = 0.78 мин, MH<sup>+</sup> = 402.2

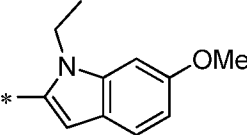
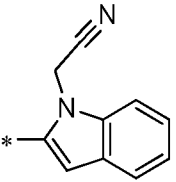
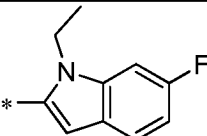
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м. д.: 8.28 (br. s, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.32-4.05 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75-3.35 (m, 1H), 3.35-3.03 (m, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.73 -1.61 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.27 (t, 3H).

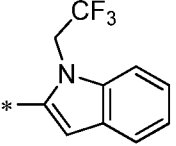
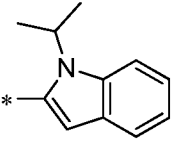
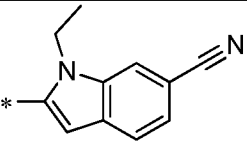
Другие соединения, указанные в следующей таблице, получали аналогично соединению по Примеру 1a. В некоторых случаях требовалась дополнительная очистка при помощи Mass Directed Autoprep с использованием стандартных методик.

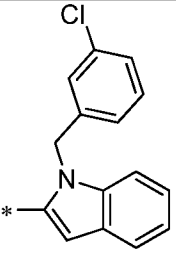
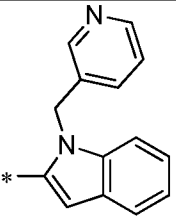
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>2:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-[1-этил-7-(метилокси-1 <i>H</i> -индол-2-ил)]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(1-этил-7-метокси-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -			LCMS (Метод А) Rt = 1.00 мин, MH <sup>+</sup> = 432.2

Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата).			
<b>3:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -[1,4]оксазепин[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-6-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -[1,4]оксазепино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-6-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.91 мин, МН <sup>+</sup> = 430.2
<b>4:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-(2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-5-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил ((3 <i>R</i> )-1-{{2-(2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-5-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата)		H	LCMS (Метод В): МН <sup>+</sup> = 416.3, Rt = 0.74 мин
<b>5:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{1-метил-2-(3-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазино[2,3,4- <i>hi</i> ]индол-5-ил)-1 <i>H</i> -		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.77 мин, МН <sup>+</sup> = 430.1

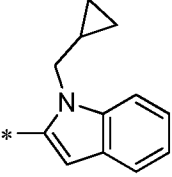
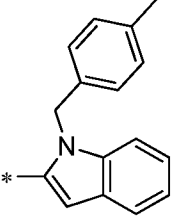
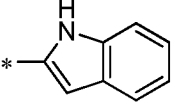
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<p>бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин (получен из <i>трет</i>-бутил ((3<i>R</i>)-1-(1-метил-2-(3-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазино[2,3,4-<i>hi</i>]индол-5-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имдазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>			
<p><b>6a:</b> (3<i>R</i>)-1-{[2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-7-(метилокси)-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(2-(1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>		OMe	cLCMS (Метод А): Rt = 1.07 мин, МН <sup>+</sup> = 432.1
<p><b>7:</b> (3<i>R</i>)-1-({2-[1-(Циклопропилметил)-5-(метилокси)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинамин (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-5-метокси-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.83 мин, МН <sup>+</sup> = 458.3

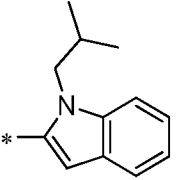
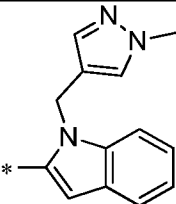
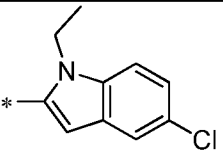
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>8:</b> (3R)-1-({2-[1-Этил-6-(метилокси)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из (R)-трет-бутил (1-(2-(1-этил-6-метокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.95 мин, МН+ = 432.2
<b>9:</b> [2-(5-{{(3R)-3-Амино-1-пиперидинил} карбонил}-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]ацетонитрил (получен из (R)-трет-бутил (1-(2-(1-(цианметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.90 мин, МН+ = 413.2
<b>10:</b> (3R)-1-{{2-(1-Этил-6-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил} карбонил}-3-пиперидинамин (получен из (R)-трет-бутил (1-(2-(1-		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.99 мин, МН+ = 420.2

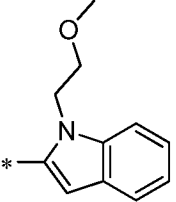
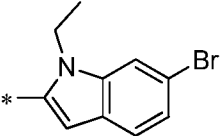
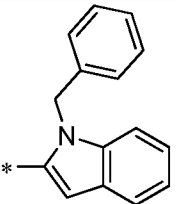
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
этил-6-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>11a:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-Метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамата)		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.85 мин, МН <sup>+</sup> = 456.4
<b>12:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-Метил-2-[1-(1-метилэтил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3 <i>R</i> )-1-({1-метил-2-[1-(1-метилэтил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бенимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамата)		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.82 мин, МН <sup>+</sup> = 416.4
<b>13:</b> 2-(5-{{(3 <i>R</i> )-3-Амино-1-пиперидинил} карбонил}-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-2-ил)-1-этил-1 <i>H</i> -индол-6-карбонитрил (получен из		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.91 мин, МН <sup>+</sup> = 427.2

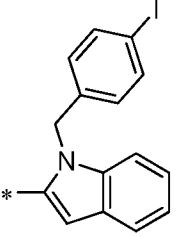
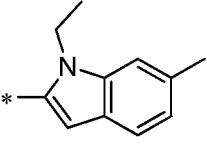
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
(R)- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(6-циан-1-этил-1H-индол-2-ил)метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>14:</b> (3R)-1-[(2-{1-[(3-Хлорфенил)метил]-1H-индол-2-ил}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил {(3R)-1-[(2-{1-[(3-хлорфенил)метил]-1H-индол-2-ил}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил} карбамата)		H	LCMS (Метод B): Rt = 0.94 мин, МН <sup>+</sup> = 498.4
<b>15:</b> (3R)-1-({1-Метил-2-[1-(3-пиридинилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3R)-1-({1-метил-2-[1-(3-пиридинилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил} карбамата)		H	LCMS (Метод A): Rt = 0.90 мин, МН <sup>+</sup> = 465.2

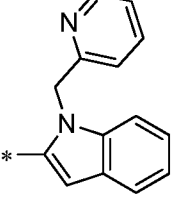
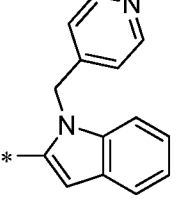
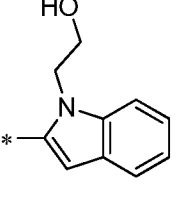


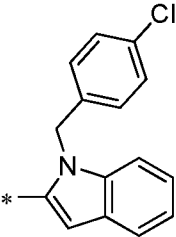
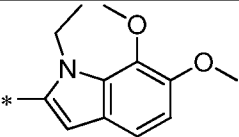
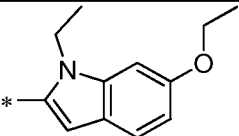
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<p><b>16:</b> (3<i>R</i>)-1-({2-[1-(Циклопропилметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({2-[1-(циклопропилметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил} карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.83 мин, МН <sup>+</sup> = 428.2
<p><b>17:</b> (3<i>R</i>)-1-[(1-Метил-2-{1-[(4-метилфенил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-ил}-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил {(3<i>R</i>)-1-[(1-метил-2-{1-[(4-метилфенил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-ил}-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил} карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.94 мин, МН <sup>+</sup> = 478.4
<p><b>18:</b> (3<i>R</i>)-1-{{2-(1<i>H</i>-Индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(2-(1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-</p>		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.89 мин, МН <sup>+</sup> = 374.2

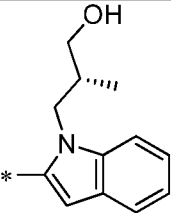
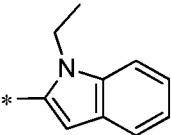
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>19:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-Метил-2-[1-(2-метилпропил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(1-изобутил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]-имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 1.08 мин, МН <sup>+</sup> = 430.4
<b>20а:</b> (3 <i>R</i> )-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(1-метил-2-(1-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1 <i>H</i> -бензо[d]-имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.86 мин, МН <sup>+</sup> = 468.2
<b>21:</b> (3 <i>R</i> )-1-{{2-(5-Хлор-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бенимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(5-		H	LCMS (Метод А): Rt = 1.07 мин, МН <sup>+</sup> = 436.2

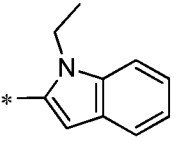
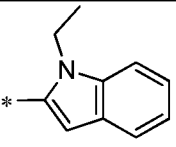
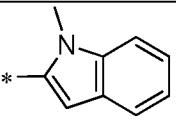
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
хлор-1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>22:</b> (3 <i>R</i> )-1-[(1-метил-2-{1-[2-(метилокси)этил]-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1 <i>H</i> -бенимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил {(3 <i>R</i> )-1-[(1-метил-2-{1-[2-(метилокси)этил]-1 <i>H</i> -индол-2-ил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинил}карбамата)		H	LCMS (Метод А): Rt = 0.94 мин, МН <sup>+</sup> = 432.1
<b>23.</b> (3 <i>R</i> )-1-{[2-(6-Бром-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин (получен из ( <i>R</i> )- <i>tert</i> -бутил (1-(2-(6-бром-1-этил-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -бензо[d]мимдазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата		H	LCMS (Метод А): Rt = 1.10 мин, МН <sup>+</sup> = 482.2
<b>24:</b> (3 <i>R</i> )-1-({1-Метил-2-[1-(фенилметил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]-1 <i>H</i> -бенимидазол-5-ил}карбонил)-3-		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.92 мин, МН <sup>+</sup> = 464.3

Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<p>пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бенимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидин]карбамата)</p>			
<p><b>25:</b> (3<i>R</i>)-1-[(2-{1-[(4-Йодфенил)метил]-1<i>H</i>-индол-2-ил}-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамин (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(2-(1-(4-йодбензил)-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[d]-имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 1.00 мин, МН <sup>+</sup> = 590.3
<p><b>26:</b> (3<i>R</i>)-1-{{2-(1-Этил-6-метил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бенимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин (получен из (<i>R</i>)-<i>трет</i>-бутил (1-(2-(1-этил-6-метил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[d]-имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.84 мин, МН <sup>+</sup> = 416.1

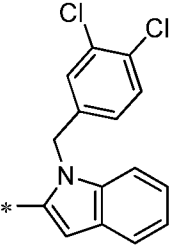
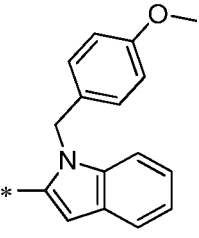
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<p><b>27:</b> (3<i>R</i>)-1-({1-Метил-2-[1-(2-пиридинметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(2-пиридинметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.72 мин, МН <sup>+</sup> = 465.2
<p><b>28:</b> (3<i>R</i>)-1-({1-Метил-2-[1-(4-пиридинметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({1-метил-2-[1-(4-пиридинметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинил]карбамата)</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.61 мин, МН <sup>+</sup> = 465.2
<p><b>29:</b> 2-[2-(5-{{(3<i>R</i>)-3-Амино-1-пиперидинил} карбонил}-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-2-ил)-1<i>H</i>-индол-1-ил]этанол (получен из 1,1-диметилэтил [(3<i>R</i>)-1-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-</p>		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.67 мин, МН <sup>+</sup> = 418.2

Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
ил} карбонил)-3- пиперидинил]карбамата)			
<b>30:</b> (3 <i>R</i> )-1-[(2-{1-[(4- Хлорфенил)метил]-1 <i>H</i> - индол-2-ил}-1-метил-1 <i>H</i> - бензимидазол-5- ил} карбонил)-3- пиперидинамин (получен из 1,1-диметилэтил {(3 <i>R</i> )- 1-[(2-{1-[(4- хлорфенил)метил]-1 <i>H</i> - индол-2-ил}-1-метил-1 <i>H</i> - бензимидазол-5- ил} карбонил)-3- пиперидинил]карбамата)		Н	LCMS (Метод В): Rt = 0.96 мин, МН <sup>+</sup> = 498.4
<b>31:</b> ( <i>R</i> )-(3- Аминопиперидин-1-ил)(2- (1-этил-6,7-диметокси-1 <i>H</i> - индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> - бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5- ил)метанон (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(1- этил-6,7-диметокси-1 <i>H</i> - индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> - бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5- карбонил)пиперидин-3- ил)карбамата)		Н	LCMS (Метод А): Rt = 0.97 мин, МН <sup>+</sup> = 462.29
<b>32:</b> ( <i>R</i> )-(3- Аминопиперидин-1-ил)(2- (6-этоксипиперидин-1-ил)-1-метил-1 <i>H</i> - индол-2-ил)-1-метил-1 <i>H</i> - бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5- ил)метанон (получен из		Н	LCMS (Метод В): Rt = 0.83 мин, МН <sup>+</sup> = 446.25

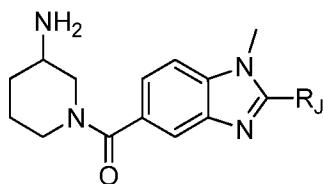
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(6-этокси-1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)			
<b>33а:</b> (( <i>R</i> )-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(( <i>R</i> )-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получен из <i>трет</i> -бутил (( <i>R</i> )-1-(2-(1-(( <i>R</i> )-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		OMe	LCMS (Метод В) Rt = 0.79 мин, МН <sup>+</sup> = 476.3.
<b>34:</b> ( <i>R</i> )-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получен из ( <i>R</i> )- <i>трет</i> -бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		OCF <sub>3</sub>	LCMS (Метод А): Rt = 1.17 мин, МН <sup>+</sup> = 486.3

Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
<b>35:</b> (R)-5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбонитрила, гидрохлорид (получен из (R)-трет-бутил (1-(7-циан-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		CN	LCMS (Метод В): Rt = 0.84 мин, МН <sup>+</sup> = 427.2
<b>36:</b> (R)-3-Аминопиперидин-1-ил(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получен из (R)-трет-бутил (1-(7-бром-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)		Br	LCMS (Метод В): Rt = 0.88 мин, МН <sup>+</sup> = 480.2
<b>37:</b> (R)-3-Аминопиперидин-1-ил(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получен из 1,1-диметилэтил ((3R)-1-{{1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.69 мин, МН <sup>+</sup> = 388.2



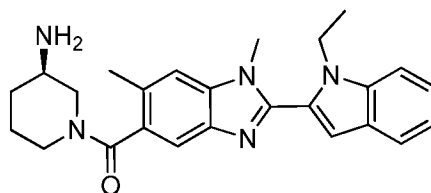
Пример	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>	LCMS
бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата)			
<b>38:</b> (R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(3,4-дихлорбензил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получен из 1,1-диметилэтил {(3R)-1-[(2-{1-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1H-индол-2-ил}-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата)		H	LCMS (Метод В): Rt = 1.00 мин, МН <sup>+</sup> = 532.2.
<b>39:</b> (R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон (получени из 1,1-диметилэтил ((3R)-1-[[1-метил-2-(1-{[4-(метилокси)фенил]метил}-1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата)е).		H	LCMS (Метод В): Rt = 0.89 мин, МН <sup>+</sup> = 494.4

Примеры, приведённые ниже в таблице, отражают соединения, полученные аналогично соединению по Примеру 1а. В некоторых случаях проводили дополнительную очистку соединений при помощи Mass Directed Autoprep.



Пример	R <sub>j</sub>	Выход/ %	
<p><b>40:</b> 1-({1-Метил-2-[1-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-илметил)-1<i>H</i>-индол-2-ил]-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пиперидинамин (получен из <i>трет</i>-бутил (1-(1-метил-2-(1-((тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)метил)-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>		89	LCMS (Method B) Rt = 0.81 min, MH <sup>+</sup> = 472.4
<p><b>41:</b> 1-{2-(6-Бром-1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-piperidinamine (пиперидинамин (получен из <i>трет</i>-бутил (1-(2-(6-бром-1-этил-1<i>H</i>-индол-2-ил)-1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата)</p>		95	LCMS (Метод А) Rt = 1.11 мин, MH <sup>+</sup> = 480.1

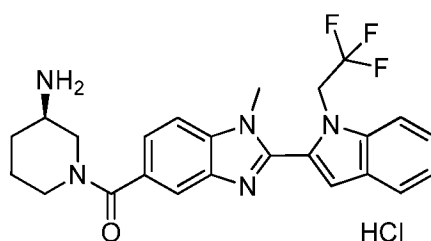
**Пример 42:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1,6-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.83$  мин,  $MH^+ = 416$ .

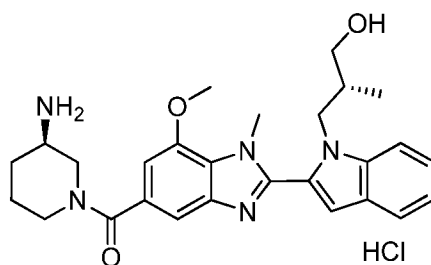
**Пример 11b:** (3*R*)-1-({1-Метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинамина, гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1b, из (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.01$  мин,  $MH^+ = 456.2$

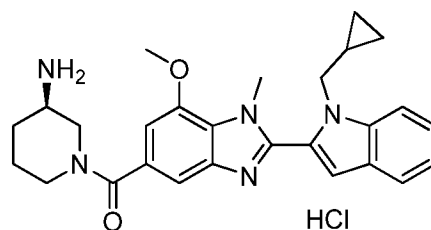
**Пример 33b:** ((*R*)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1b, из ((*R*)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*R*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона.

LCMS (Метод С):  $R_t = 0.76$  мин,  $MH^+ = 476.3$ .

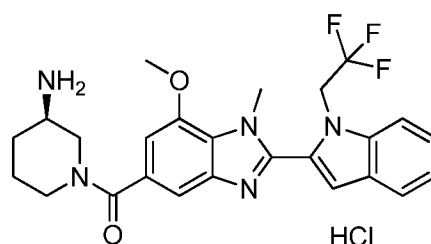
**Пример 43:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона, гидрохлорид.



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод B):  $R_t = 0.89$  мин,  $MH^+ = 458.3$

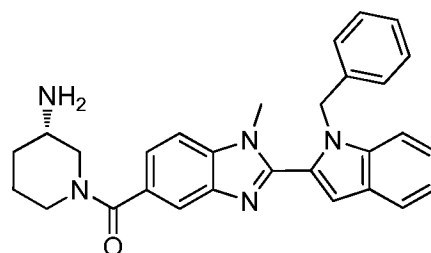
**Пример 44:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод B):  $R_t = 0.89$  мин,  $MH^+ = 458.3$

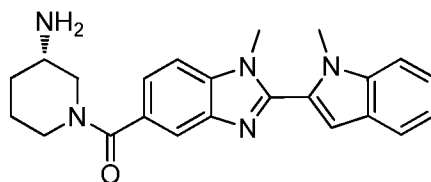
**Пример 45:** (3*S*)-1-({1-Метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бенимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинамин.



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1a, из 1,1-диметилэтил [(3*S*)-1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинил]карбамата.

LCMS (Метод B):  $R_t = 0.88$  мин,  $MH^+ = 464.4$ .

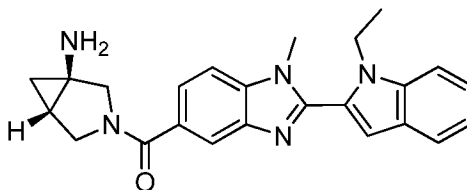
**Пример 46:** (*S*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(1-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из 1,1-диметилэтил ((3*S*)-1-[[1-метил-2-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил-3-пиперидинил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.69$  мин,  $MH^+ = 388.2$

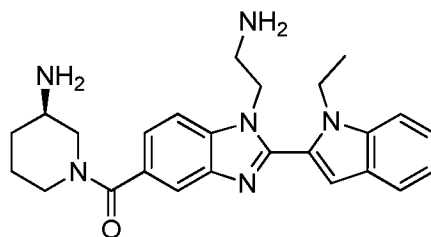
**Пример 47:** (1*R*,5*S*)-3-[[2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил ((1*R*,5*S*)-3-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.77$  мин,  $MH^+ = 400.1$

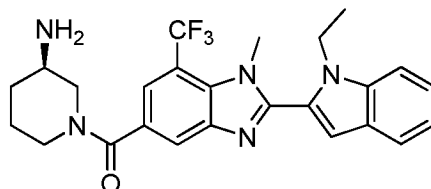
**Пример 48:** (*R*)-(1-(2-Аминоэтил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-[[1-[2-((1,1-диметилэтил)окси)карбонил]аминоэтил]-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил]-3-пиперидинил)карбамата.

LCMS (Метод А):  $R_t = 0.80$  мин,  $MH^+ = 431.24$

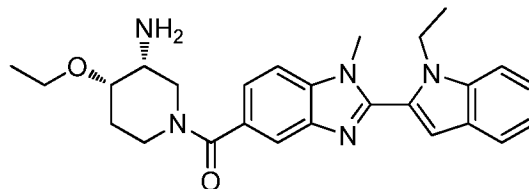
**Пример 49:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-7-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Method B):  $R_t = 0.92$  min,  $MH^+ = 470.3$

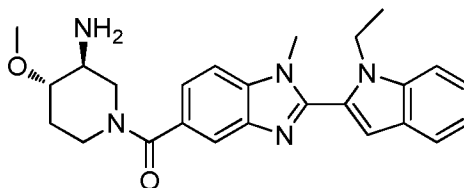
**Пример 50:** (+/-)-*цис*-(3-Амино-4-этоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из (+/-)-*цис трет*-бутил (4-этокси-1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод B):  $R_t = 0.86$  мин,  $MH^+ = 446.3$ .

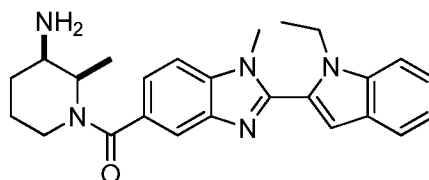
**Example 51:** (+/-)-((*транс*)-3-Амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из (+/-)-*трет*-бутил ((*цис*)-1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамата

LCMS (Метод A):  $R_t = 0.97$  мин,  $MH^+ = 432.22$

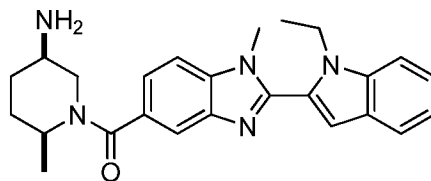
**Пример 52:** *цис*-(3-Амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид, индивидуальный неизвестный энантиомер с известной относительной стереохимией.



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил-*цис*-(1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-2-метилпиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt=0.80 мин, МН+=416.2.

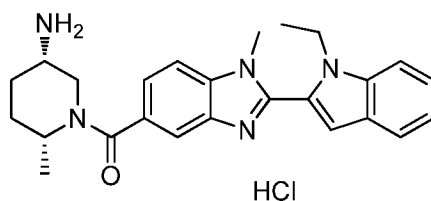
**Пример 53:** *цис*-(5-Амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид, индивидуальный неизвестный энантиомер с известной относительной стереохимией.



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил-((*цис*)-1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt=0.81 мин, МН+=416.1.

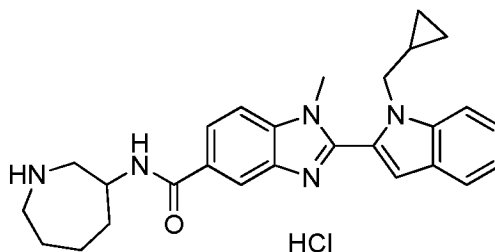
**Пример 54:** *цис*-(5-Амино-2-метилпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид, индивидуальный неизвестный энантиомер с известной относительной стереохимией



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил-((*цис*)-1-(2-(1-этил-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-6-метилпиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt=0.81 мин, МН+=416.1.

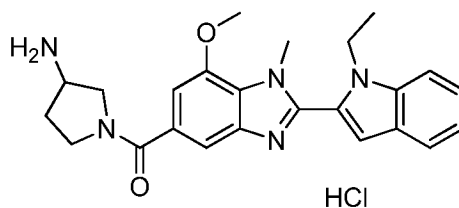
**Пример 55:** N-(Азепан-3-ил)-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил 3-(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилата

LCMS (Метод В): Rt=0.84 мин, МН+=442.3.

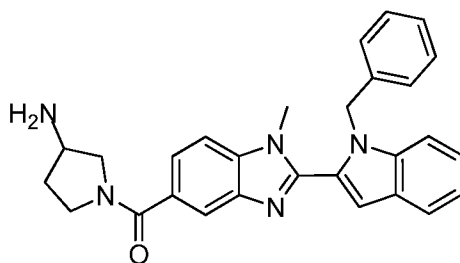
**Пример 56:** (3-Аминопирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt=0.81 мин, МН<sup>+</sup>=418.3.

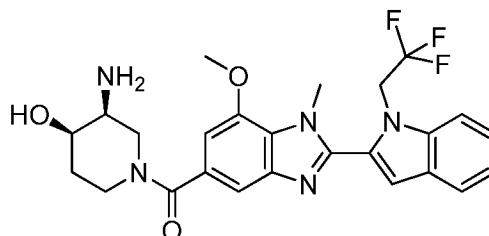
**Пример 57:** (3-Аминопирролидин-1-ил)(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из 1,1-диметилэтил [1-({1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил} карбонил)-3-пирролидинил]карбамата

LCMS (Метод В): Rt = 0.86 мин, МН<sup>+</sup> = 450.4

**Пример 58а:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

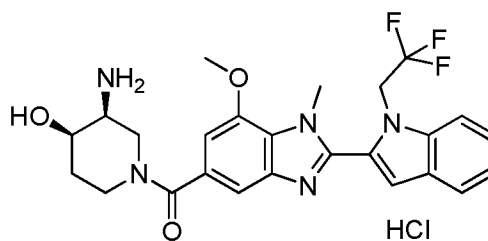


Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1а, из *трет*-бутил (4-гидрокси-1-(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.88 мин, МН<sup>+</sup> = 502.3

**Пример 58b:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид

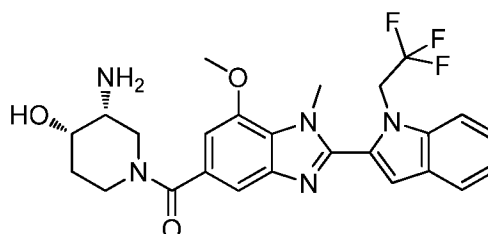




Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1b, из ((3*S*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.86$  мин,  $MH^+ = 502.1$ .

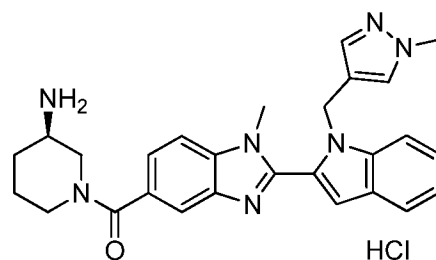
**Пример 59:** ((3*R*,4*S*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 1a, из *трет*-бутил ((3*R*,4*S*)-4-гидрокси-1-(7-метокси-1-метил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.82$  мин,  $MH^+ = 502.3$ .

**Пример 20b:** (3*R*)-1-[(1-Метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамина гидрохлорид

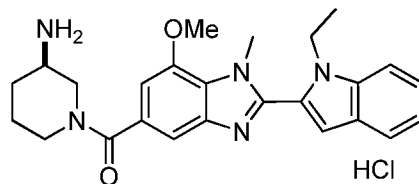


TFA (0.6 мл, 7.79 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(1-метил-2-(1-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-индол-2-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (144 мг, 0.254 ммоль) в дихлорметане (DCM) (6 мл) и оставляли при перемешивании в течение 40 мин при *rt*. Реакционную смесь упаривали в вакууме и затем растворяли в MeOH и помещали в картридж 5 г SCX. Элюентом служил MeOH (3 объёма колонки) и полученный продукт элюировали в виде свободного основания, используя 2 М аммиака в MeOH (4 объёма колонки). Фракции продукта собирали и упаривали в вакууме с получением твёрдого вещества жёлтого цвета. Этот

продукт растворяли в минимальном объёме DCM и добавляли соляную кислоту (1 М в диэтиловом эфире) (0.178 мл, 0.178 ммоль), образовывалась соответствующая соль HCl. Растворитель удаляли с помощью потока азота, затем продукт сушили в вакууме, получали (3*R*)-1-[(1-метил-2-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1*H*-индол-2-ил}-1*H*-бензимидазол-5-ил)карбонил]-3-пиперидинамина гидрохлорид (64 мг, 50 %).

LCMS (Метод А):  $R_t = 0.86$  мин,  $MH^+ = 468.2$

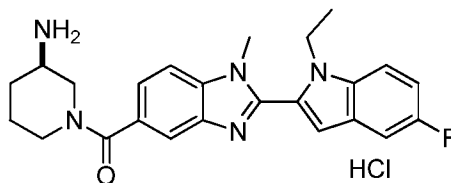
**Пример 6b:** (3*R*)-1-{[2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метилокси)-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.80$  мин,  $MH^+ = 432.3$

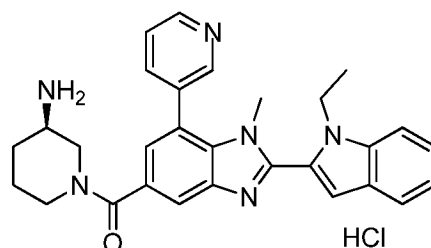
**Пример 60:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-5-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.79$  мин,  $MH^+ = 420.1$

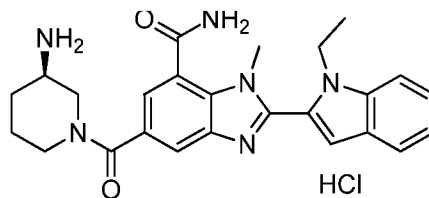
**Пример 61:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(пиридин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(пиридин-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.84$  мин,  $MH^+ = 479.3$

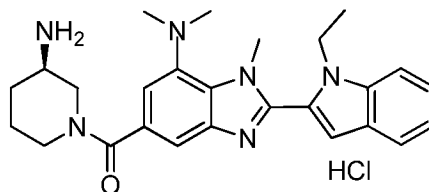
**Пример 62:** (*R*)-5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(7-карбамоил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.72$  мин,  $MH^+ = 445.2$

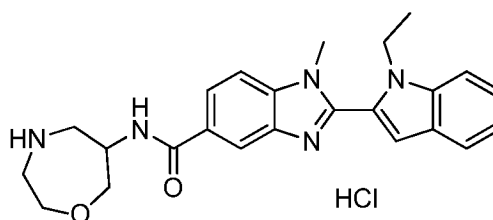
**Пример 63:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(7-(диметиламино)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.09$  мин,  $MH^+ = 445.4$ .

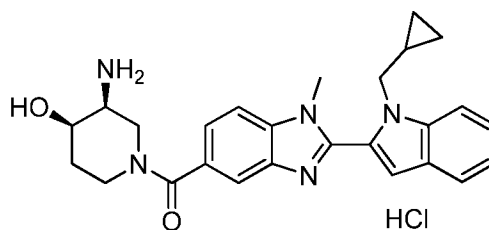
**Пример 64:** 2-(1-Этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-N-(1,4-оксазепан-6-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*трет*-бутил 6-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.79$  мин,  $MH^+ = 418.3$ .

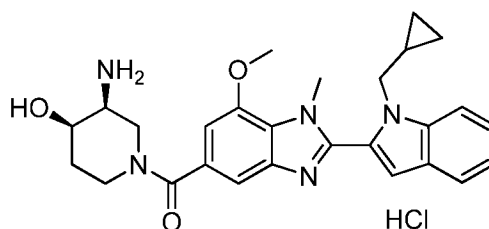
**Пример 65:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *tert*-бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.83 мин, MH<sup>+</sup> = 444.3

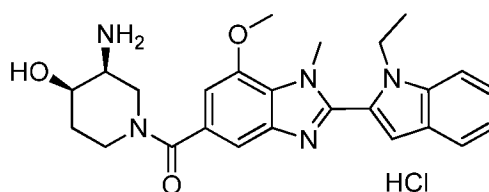
**Пример 66:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *tert*-бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.85 мин, MH<sup>+</sup> = 474.2

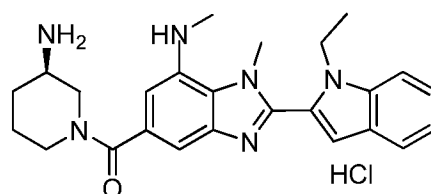
**Пример 67:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *tert*-бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.82 мин, MH<sup>+</sup> = 448.3

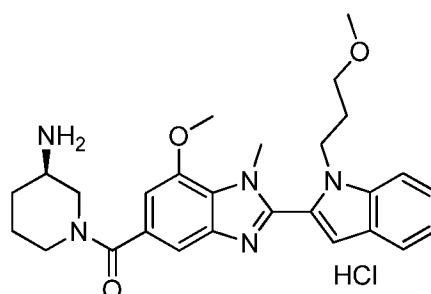
**Пример 68:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-7-(метиламино)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*tert*-бутил (5-(3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)(метил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.71 мин, МН+ = 431.2

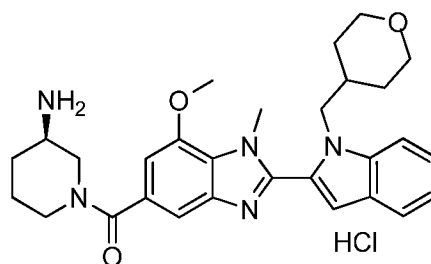
**Пример 69:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(3-метоксипропил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-метокси-2-(1-(3-метоксипропил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод А): Rt = 1.03 мин, МН+ = 476.3.

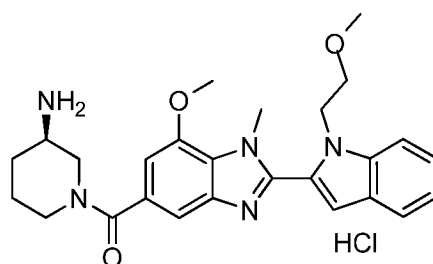
**Пример 70:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-1-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-метокси-1-метил-2-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.88 мин, МН+ = 502.4.

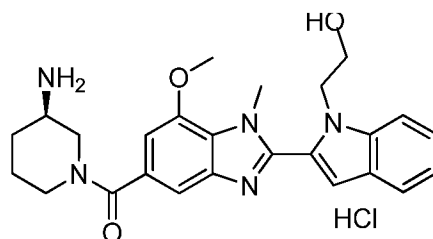
**Пример 71:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-метокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *(R)*-*tert*-бутил (1-(7-метокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод С): Rt = 0.73 мин, MH<sup>+</sup> = 462.3.

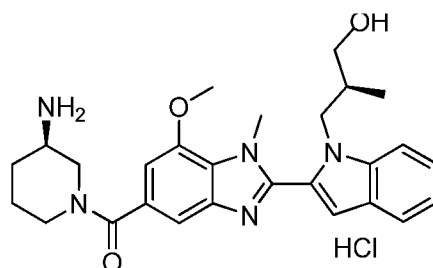
**Пример 72:** *(R)*-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *(R)*-*tert*-бутил (1-(2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.76 мин, MH<sup>+</sup> = 448.4.

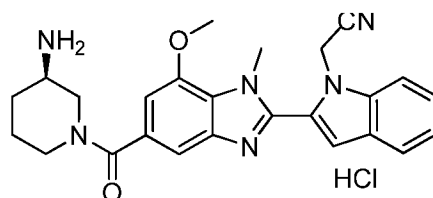
**Пример 73:** ((*R*)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-((*S*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из *tert*-бутил ((*R*)-1-(2-(1-((*S*)-3-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.84 мин, MH<sup>+</sup> = 476.3.

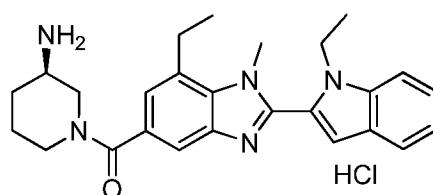
**Пример 74:** *(R)*-2-(2-(5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетонитрила гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(2-(1-(цианметил)-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.81 мин, MH<sup>+</sup> = 443.2.

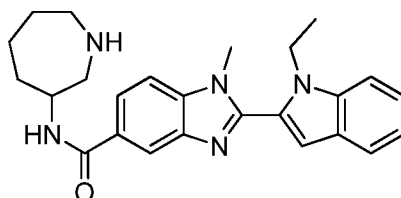
**Пример 75:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 20b, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(7-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.85 мин, MH<sup>+</sup> = 430.3.

**Пример 76:** *N*-(Азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

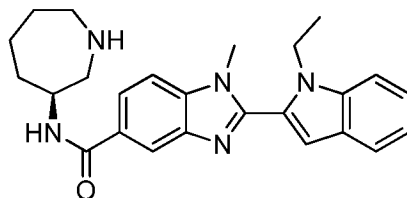


Трифторуксусную кислоту добавляли к перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)азепан-1-карбоксилата (103 мг, 0.20 ммоль) в DCM (1 мл). Через 17 ч перемешивания при rt реакционную смесь выпаривали в токе азота в аппарате для продувки Radleys, получали масло жёлтого цвета. Этот остаток помещали в метаноле в колонку SCX (5 г), которую предварительно кондиционировали при помощи MeOH. Эту колонку промывали MeOH (4 CVs) и элюировали полученный продукт, используя метанольный аммиак (2 M) (4 CVs). Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением сырого продукта. Этот продукт растворяли в MeOH/DMSO (1:1) (1 мл) и очищали, используя MDAF (Метод А). Объединяли соответствующие фракции и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением требуемого продукта *N*-

(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (59 мг, 0.14 ммоль, выход 71.1 %) в виде твёрдого вещества белого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.84$  мин,  $MH^+ = 416.2$

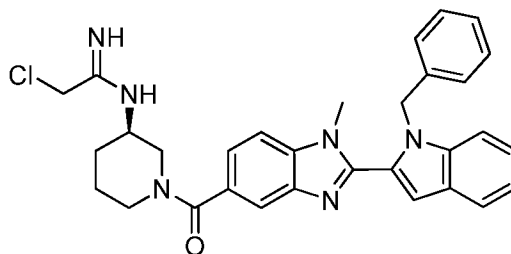
**Пример 77:** (*S*)-*N*-(Азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Получали из *N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид путём хиральной очистки хроматографией (Метод I). Соответствующие фракции первого элюируемого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-(азепан-3-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (9 мг, 0.022 ммоль) в виде прозрачного масла.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.84$  мин,  $MH^+ = 416.2$

**Пример 78:** (*R*)-*N*-(1-(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)-2-хлорацетимидамид

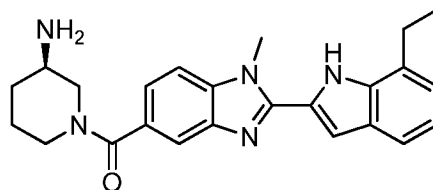


В колбу, содержащую (3*R*)-1-((1-метил-2-[1-(фенилметил)-1H-индол-2-ил]-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинамин (21 мг, 0.045 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (DMF) (1 мл) добавляли этил 2-хлорэтанимидоат (10.74 мг, 0.068 ммоль, получение описано в *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 156). Затем добавляли триэтиламин (0.019 мл, 0.136 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $rt$  в целом в течение 40 ч. Растворитель удаляли при положительном давлении азота с получением сырого твёрдого продукта чёрного цвета. Этот сырой продукт очищали, используя MDAР (Метод А), получали две фракции этого продукта, причём вторая фракция содержала чистый продукт. Эту фракцию упаривали *in vacuo* с получением бесцветной смолы - (*R*)-*N*-(1-(2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)-2-хлорацетимидамид (3.1 мг, 5.75 мкмоль, выход 12.69 %).

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.17$  мин,  $MH^+ = 539.2$



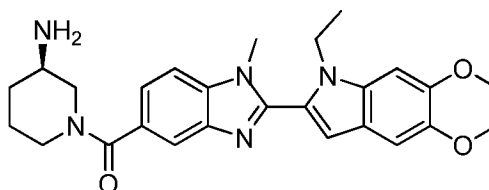
**Пример 79:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(7-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



7-Этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (41 мг, 0.217 ммоль, коммерчески доступна, например, в ACB Blocks) и HATU (90 мг, 0.237 ммоль) смешивали в среде DMF (1.0 мл), получали жёлтый раствор. Этот раствор оставляли при комнатной температуре на ~5 мин и затем добавляли к раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (75 мг, 0.215 ммоль) и DIPEA (112 мкл, 0.237 ммоль) в DMF (1.0 мл). Полученный раствор жёлтого цвета оставляли стоять при комнатной температуре (возд. атм.) на ~4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM (x 3). Объединённые органические вытяжки сушили (используя гидрофобную фритту) и упаривали досуха в токе азота с получением коричневого масла. Это масло обрабатывали *p*-толуолсульфокислотой (45 мг, 0.237 ммоль) в толуоле (5.0 мл) и нагревали при кипении в течение ~6 ч. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, разбавляли метанолом и отфильтровывали через аминпропилированный SPE (5 г). SPE промывали метанолом и объединённые фильтрат и промывки упаривали досуха в токе азота. Полученный остаток растворяли в смеси DMSO/метанол (1:1, 1 мл) и очищали, используя MDAP (Метод А). Соответствующие фракции упаривали досуха в токе азота. Остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили (используя гидрофобную фритту) и упаривали досуха в токе азота с получением (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(7-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (24 мг) в виде стеклообразного продукта.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.80$  мин,  $MH^+ = 402$

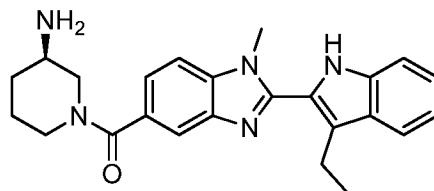
**Пример 80:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон.



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 79, из литиевой соли 1-этил-5,6-диметокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты и (*R*)-трет-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.68$  мин,  $MH^+ = 462.2$

**Пример 81:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



3-Этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (41 мг, 0.217 ммоль, коммерчески доступную, например, в ABCR Product List) и HATU (90 мг, 0.237 ммоль) смешивали в среде DMF (1 мл) с получением раствора коричневого цвета). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~5 мин и затем обрабатывали раствором (*R*)-трет-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (75 мг, 0.215 ммоль) и DIPEA (112 мкл, 0.646 ммоль) в DMF (1 мл). Полученный раствор коричневого цвета перемешивали при комнатной температуре (возд. атм.) в течение ~1 ч и затем оставляли при температуре окружающей среды в течение выходных дней. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (x 3). Объединённые органические вытяжки сушили (используя гидрофобную фритту) и упаривали досуха в токе азота, получали масло коричневого цвета.

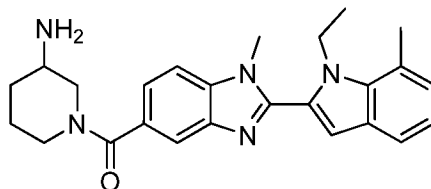
Часть этого масла (60 мг) обрабатывали *p*-толуолсульфокислоты моногидратом (30 мг, 0.158 ммоль) в толуоле (5 мл) и нагревали смесь при кипении в течение ~4 ч и затем оставляли при температуре окружающей среды на ночь. Реакционную смесь разбавляли метанолом, получали раствор, который отфильтровывали через аминопропилированный SPE (5 г). SPE промывали метанолом и объединённые фильтрат и промывки упаривали досуха в токе азота, получали стеклообразный продукт бледно-коричневого цвета (26 мг).

Остальную часть масла обрабатывали *p*-толуолсульфокислоты моногидратом (30 мг, 0.158 ммоль) в толуоле (5 мл) и нагревали смесь при кипении в течение ~4 ч и затем оставляли при температуре окружающей среды на ночь. Реакционную смесь разбавляли метанолом, получали раствор, который отфильтровывали через аминопропилированный SPE (5 г). SPE промывали метанолом и объединённые фильтрат и промывки упаривали досуха в токе азота. Остаток растворяли в смеси DMSO/метанол (1:1, 1 mL) и очищали, используя MDAP (Метод А). Соответствующие фракции упаривали досуха в токе азота. Остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили (используя

гидрофобную фритту) и упаривали досуха в токе азота с получением (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(3-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (10 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.74$  мин,  $MH^+ = 402$

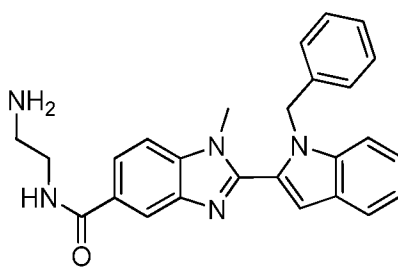
**Пример 82:** 1-{[2-(1-Этил-7-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин



1,1-Диметилэтил (1-{[2-(1-этил-7-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамат (105 мг, 0.204 ммоль) обрабатывали раствором соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл, 8.0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ~ 2 ч. Летучие упаривали в токе азота и полученный твёрдый продукт розового цвета растворяли в метаноле. Этот раствор отфильтровывали через аминопропилированный SPE (2 г). SPE промывали метанолом и объединённые фильтрат и промывки упаривали досуха в токе азота с получением 1-{[2-(1-этил-7-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамина в виде смолы бледно-коричневого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.82$  мин,  $MH^+ = 416$

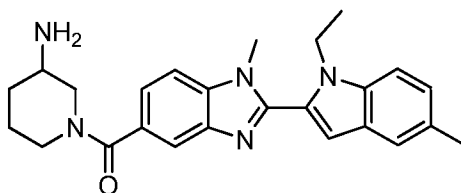
**Пример 83:** *N*-(2-Аминоэтил)-1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-карбоксамид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 82, из 1,1-диметилэтил {2-[(1-метил-2-[1-(фенилметил)-1*H*-индол-2-ил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил)амино]этил}карбамата

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.97$  мин,  $MH^+ = 424$

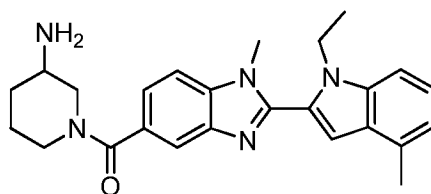
**Пример 84:** 1-{[2-(1-Этил-5-метил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 82, из 1,1-диметилэтил (1-{[2-(1-этил-5-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил-3-пиперидинил}карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.87 мин,  $MH^+$  = 416

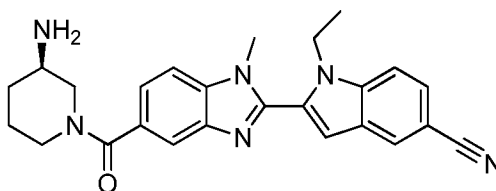
**Пример 85:** 1-{[2-(1-Этил-4-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинамин



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 82, из 1,1-диметилэтил (1-{[2-(1-этил-4-метил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3-пиперидинил)карбамата.

LCMS (Метод В): Rt = 0.85 мин,  $MH^+$  = 416

**Пример 86:** (R)-2-(5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1-этил-1H-индол-5-карбонитрил

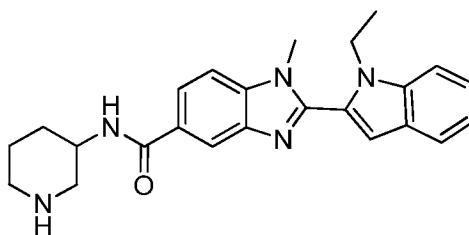


К раствору 5-циан-1-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (61.5 мг, 0.287 ммоль), HATU (120 мг, 0.316 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) добавляли DIPEA (0.150 мл, 0.861 ммоль) с последующим добавлением (R)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0.287 ммоль) и перемешивали полученный раствор при rt в атмосфере азота в течение 2 ч. Снова добавляли 5-циан-1-этил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (13.2 мг) и выдерживали смесь в течение 16 ч (с вечера). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (x 3). Объединённые органические вытяжки промывали рассолом (x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , и удаляли летучие при пониженном давлении с получением 150 мг тёмно-жёлтого масла. Это масло обрабатывали п-толуолсульфокислоты моногидратом (60 мг, 0.315 ммоль) в

толуоле (10 мл) и полученный раствор нагревали при кипении в течение 6 ч, затем оставляли стоять до достижения *rt* и выдерживали в течение ночи. Полученную смесь пропускали через предварительно уравновешенный картридж (20 г NH<sub>2</sub>) и элюировали при помощи MeOH (3CV). Объединяли метанольные фракции и удаляли летучие при пониженном давлении с получением 66 мг сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя картридж SNAP (10 г Si) в градиенте 20 % 2M NH<sub>3</sub> в MeOH в DCM в количестве 20 CV. Соответствующие фракции объединяли и удаляли летучие при пониженном давлении с получением 35 мг вещества, содержащего примеси. Это вещество очищали, используя MDAР (Метод А). Соответствующие фракции объединяли и удаляли летучие при пониженном давлении с получением (R)-2-(5-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-5-карбонитрила (4.1 мг, 9.61 мкмоля, выход 3.35 %).

LCMS: (Метод В) *Rt* = 0.73 мин,  $MH^+$  = 427.1.

**Пример 87:** 2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-*N*-(пиперидин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид

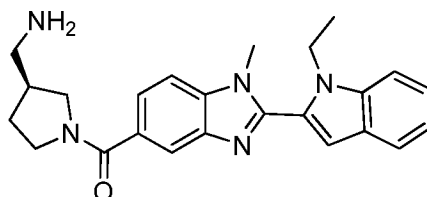


Смесь NATU (385 мг) и 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты (294 мг) суспендировали в безводном DMF (4.5 мл) и обрабатывали DIPEA (0.324 мл). Эту смесь обрабатывали ультразвуком и образовавшийся раствор оставляли стоять в закрытом пробкой сосуде в течение 15 мин при *rt*. Реакционную смесь (0.8 мл) равномерно распределяли в шести сосудах. Один сосуд содержал *трет*-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилат (62 мг, 0.310 ммоль, коммерчески доступный, например, в ABCR), реакционную смесь оставляли стоять в закрытом сосуде в течение 15 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакуумной центрифуге. Полученную смолу растворяли в EtOAc (1.0 мл) и промывали последовательно 0.5 М водным раствором HCl (1 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) и водой (1 мл). Органический слой сушили с помощью гидрофобной фритты и удаляли растворитель в токе азота. Полученную смолу очищали, используя MDAР (Метод В). Соответствующие фракции объединяли и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученную смолу растворяли в безводном 1,4-диоксане (0.3 мл) и обрабатывали HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 0.7 мл). Реакционную смесь оставляли стоять в закрытом сосуде в течение 1 ч и упаривали в токе

азота. Полученный твёрдый продукт растворяли в MeOH (0.5 мл) и помещали в предварительно кондиционированный при помощи MeOH картридж SCX-2 (1 г). Картридж промывали MeOH (5 мл), затем 2 М раствором аммиака в MeOH (5 мл) и основную фракцию упаривали в токе азота, получали титульное соединение (44 мг, 0.110 ммоль, 68 %).

LCMS (Метод В): Rt: 0.80 мин,  $MH^+ = 402$ .

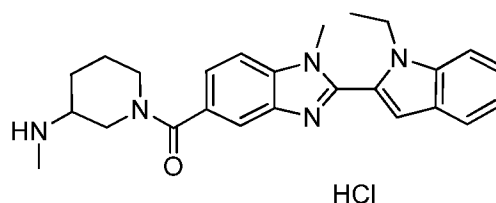
**Пример 88:** (*S*)-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 87, из 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и (*R*)-*трет*-бутил (пирролидин-3-илметил)карбамата (коммерчески доступного, например, в Astatech).

LCMS (Метод В): Rt: 0.76 мин,  $MH^+ = 402$ .

**Пример 89:** (2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанон

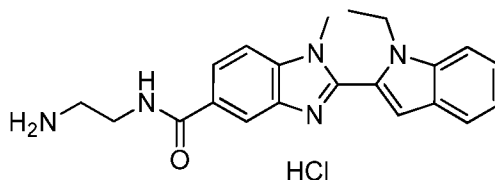


2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновую кислоту (210 мг, 0.658 ммоль), HATU (275 мг, 0.723 ммоль) и DIPEA (0.345 мл, 1.973 ммоль) загружали в круглодонную колбу. Затем добавляли DMF (3.5 мл) и оставляли реакционную смесь при перемешивании при rt в атмосфере азота на 20 мин. Реакционную смесь равномерно распределяли в трёх сосудах. Один сосуд содержал 1,1-диметилэтил метил(3-пиперидинил)карбамат (51.7 мг, 0.241 ммоль, коммерчески доступный, например, в Activate Scientific) и проводили реакцию при rt в течение 2 ч. Образец разбавляли H<sub>2</sub>O (1 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 x 1 мл), органические вытяжки объединяли и упаривали растворитель в токе азота в сосуде непрерывной продувки. Образец продукта растворяли в смеси 1:1 MeOH: DMSO (1 мл) и очищали, используя MDAP (Метод В). Растворитель упаривали *in vacuo*. Добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (0.5 мл) и оставляли

продукт на 30 мин при rt. Растворитель удаляли в токе азота в сосуде непрерывной продувки, получали титульное соединение (6 мг, 6 %) в виде гидрохлорида.

LCMS (Метод В): Rt: 0.81 мин,  $MH^+ = 416$ .

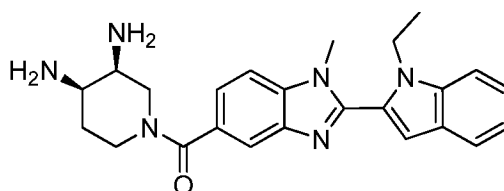
**Пример 90:** *N*-(2-Аминоэтил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 89, из 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты и 1,1-диметилэтил (2-аминоэтил)карбамата (коммерчески доступного, например, в Fluorochem).

LCMS (Метод В): Rt: 0.78 мин,  $MH^+ 362$ .

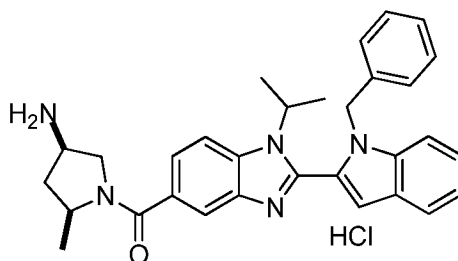
**Пример 91:** (3,4-*цис*)-1-{[2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3,4-пиперидиндиамин (индивидуальный энантиомер с *цис*-относительной стереохимией и неизвестной абсолютной стереохимией).



К раствору *N,N'*-((3,4-*цис*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3,4-диил)бис(2,2,2-трифторацетамида) (31 мг, 0.051 ммоль) в смеси метанол (1.2 мл)/вода (0.4 мл) добавляли карбонат калия (34.8 мг, 0.252 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота при 60 °С в течение ночи. Полученную реакционную смесь добавляли непосредственно в картридж (5 г) SCX. Элюирование осуществляли с помощью MeOH (3 объема колонки), продукт элюировали в виде свободного основания при помощи 2М аммиака в метаноле (3 объема колонки). Фракции полученного продукта упаривали в вакууме и затем растворяли в минимальном объеме MeOH и помещали в пробирку. Растворитель удаляли в токе азота и сушили продукт в вакууме в течение ночи, получали (3,4-*цис*)-1-{[2-(1-Этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил}-3,4-пиперидиндиамин (20 мг, 93 %).

LCMS (Высокая величина рН): Rt = 0.87 мин,  $MH^+ = 417.2$ .

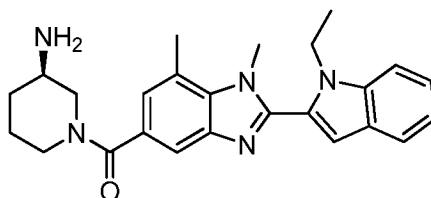
**Пример 92:** (+/-)-(*цис*)-4-Амино-2-метилпирролидин-1-ил(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанола гидрохлорид



К раствору *N*-((*цис*)-1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-5-метилпирролидин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (33 мг, 0.066 ммоль) в смеси метанол (5 мл) и воды (2.5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (44.4 мг, 0.33 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 60 °C в течение 3 ч. Полученный раствор затем упаривали *in vacuo* и полученный остаток распределяли между DCM и водой (x 3). Органический слой сушили ( $Na_2SO_4$ ) и упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта. Этот продукт очищали, используя MDAP (Метод А). Соответствующие фракции упаривали *in vacuo* с получением желательного свободного основания. Это основание растворяли в DCM (1 мл) и добавляли HCl (18 мкл, 0.036 ммоль, 2М в Et<sub>2</sub>O). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин и оставляли стоять на 15 мин перед удалением растворителя в токе азота, получали титильное соединение (17.1 мг).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.74$  мин,  $MH^+ = 402.2$ .

**Пример 93:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,7-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



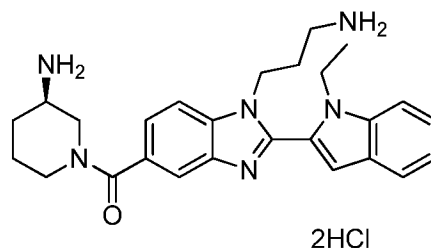
К смеси 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,7-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновой кислоты (6 мг, 0.018 ммоль), (*R*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата (33.9 мг, 0.169 ммоль) и HATU (25.3 мг, 0.067 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли DIPEA (39.2 мкл, 0.225 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при *rt* в течение 2.5 ч. Реакционную смесь продували азотом и остаток помещали в дихлорметан и очищали хроматографией на SPE (аминопропилированный, 2 г), элюируя 10 % метанола в дихлорметане. Соответствующие фракции объединяли и сушили в токе азота, получали коричневую смолу. Смолу растворяли в DMSO (0.5 мл) и очищали, используя MDAP (Метод В). Растворитель сушили в токе азота, получали бесцветную смолу. Добавляли дихлорметан (0.8 мл), затем вводили трифторуксусную кислоту (200 мкл, 2.60 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 3 ч. Реакционную смесь продували азотом и к остатку добавляли дихлорметан и очищали хроматографией на SPE



(аминопропилированный, 2 г), используя в качестве элюента 10 % метанола в дихлорметане. Соответствующие фракции объединяли и сушили в токе азота с получением требуемого соединения (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1,7-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (4.3 мг, 10.35 мкмоля, выход 57.5 %) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Метод B): Rt = 0.79 мин, MH<sup>+</sup> 416.

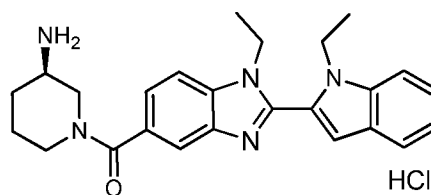
**Пример 94:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона бис-гидрохлорид



4M соляную кислоту в 1,4-диоксане (918 мкл, 3.67 ммоль) добавляли к (*R*)-*трет*-бутил (1-(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамату (25 мг, 0.046 ммоль) и перемешивали смесь при rt for в течение примерно 6 ч перед упариванием досуха в токе азота с получением требуемого соединения (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-(3-аминопропил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона бис-гидрохлорида (15 мг, 0.029 ммоль, выход 63.2 %).

LCMS (Метод A): Rt = 0.80 мин, MH<sup>+</sup> = 445.

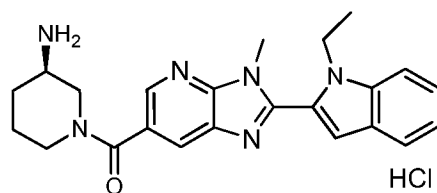
**Пример 95:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(1-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



4 M соляную кислоту в 1,4-диоксане (1 мл, 4.00 ммоль) добавляли к (*R*)-*трет*-бутил (1-(1-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамату (140 мг, 0.272 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха в токе азота, растирали с простым эфиром (2 мл) отфильтровывали и сушили в вакуумной печи с получением (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(1-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида (98 мг, 0.217 ммоль, выход 80 %).

LCMS (Метод B): Rt = 0.84 мин, MH<sup>+</sup> = 416.

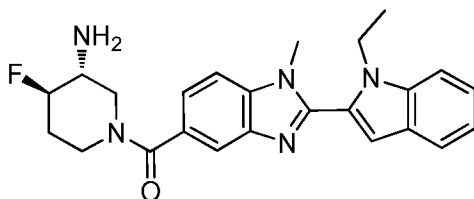
**Пример 96:** *(R)*-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)метанона гидрохлорид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 95, из *(R)*-*трет*-бутил (1-(1-этил-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.79$  мин,  $MH^+ = 403.3$ .

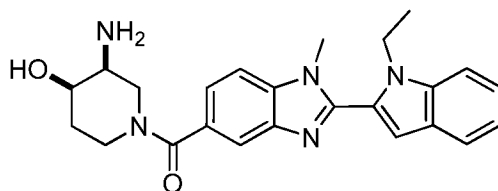
**Example 97:** *транс* (+/-)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Раствор *транс* (+/-) *трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамата (45 мг, 0.087 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0.4 мл) обрабатывали HCl (4 М в 1,4-диоксане) (0.4 мл, 1.600 ммоль) и оставляли при перемешивании в закупоренном сосуде при  $r_t$  в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и твёрдый остаток растворяли в MeOH (1 мл). Раствор пропускали через предварительно кондиционированный при помощи MeOH 1 г картридж SCX-2, который промывали MeOH (6 мл) и затем 2 М раствором аммиака в MeOH (6 мл). Основную промывку выпаривали в токе азота и полученную смолу растворяли в простом эфире. Удаляли растворитель в токе азота и полученный твёрдый продукт сушили в вакуумной печи в течение ночи, получали титульное соединение в виде белого порошка (33 мг, 0.079 ммоль, 91 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.82$  мин,  $MH^+ = 420$

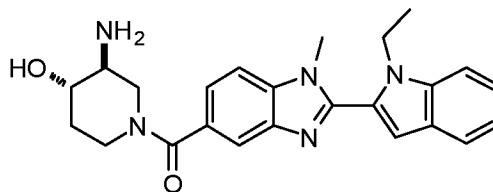
**Пример 98:** *цис*-((+/-)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 97, из *цис*-(+/-)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.79$  мин,  $MH^+ = 418.2$

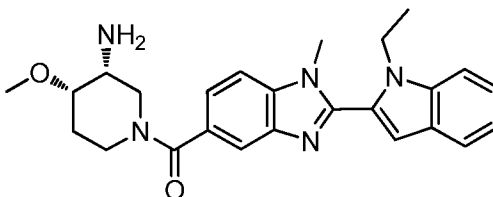
**Примере 99:** *транс* (+/-)-3-Амино-4-гидроксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 97, из *цис*-(+/-)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-гидроксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.74$  мин,  $MH^+ = 418.2$

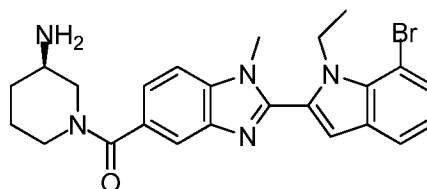
**Пример 100:** *цис*-(+/-)-3-Амино-4-метоксипиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 97, из *цис*-(+/-)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-метоксипиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.84$  мин,  $MH^+ = 432$ .

**Пример 101:** (3*R*)-1-{{2-(7-Бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин



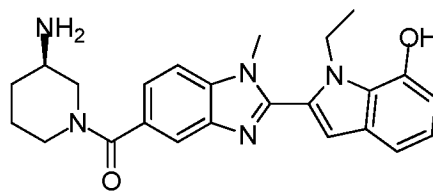
Раствор 7-бром-1-этил-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1.12 ммоль) и НАТУ (468 мг, 1.23 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в течение примерно 5 мин при *rt*. К этой смеси добавляли раствор 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{{3-амино-4-(метиламино)фенил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (390 мг, 1.12 ммоль) и DIPEA (0.586 мл, 3.36 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивали смесь в атмосфере азота при *rt* в

течение 16 ч. Затем распределяли смесь между EtOAc (50 мл) и водой (40 мл), отделяли органический слой, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединённые органические вытяжки пропускали через гидрофобный стеклянный фильтр и затем упаривали при пониженном давлении, получали азеотроп с толуолом, являющийся сырым амидом-интермедиатом. Это сырой продукт растворяли в смеси толуола (12.5 мл) и добавляли уксусную кислоту (0.070 мл, 1.23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении в течение 5 ч, затем перемешивали ещё в течение 48 ч и упаривали при пониженном давлении. К сырому продукту добавляли MeOH в колонке SCX-II SPE, в качестве элюента использовали MeOH, затем 2 М аммиак в MeOH. Желательный продукт в аммиачных фракциях объединяли, затем упаривали при пониженном давлении с получением 610 мг of сырого вещества в виде коричневой смолы. Этот сырой продукт очищали хроматографией на колонке (элюировали 0 – 15 % 2 N аммиака в MeOH/100 – 85 % EtOAc) с получением титульного соединения в виде твёрдого вещества бледно-жёлтого цвета (300 мг, 56 %).

LCMS (Метод В):  $MH^+ = 480.1/482.1$ ,  $R_t = 0.88$  мин

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м. д.: 7.85 – 7.76 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.90 (q, 2H), 4.41 - 4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 - 3.41 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.34 (t, 3H)

**Пример 102:** 2-(5-{{(3R)-3-Амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1H-индол-7-ил



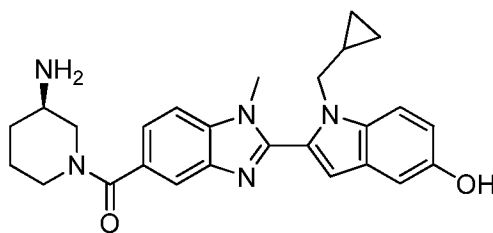
К раствору (3R)-1-({2-[1-этил-7-(метилокси)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил}карбонил)-3-пиперидинамина (61 мг, 0.14 ммоль) в DCM (1.5 мл), охлаждённому примерно до 0 ° C, в атмосфере азота по каплям добавляли раствор трибромида бора (1 М в DCM, 0.14 мл, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 15 мин, затем давали нагреться до  $rt$  в течение 1.5 ч. Добавляли MeOH (5 мл), затем упаривали смесь при пониженном давлении. К этой смеси добавляли MeOH и помещали в колонку SCX SPE, затем промывали MeOH и элюировали полученный продукт 10 % аммиаком в MeOH, затем очищали его, применяя

автоматическую систему очистки Mass Directed Autopreparation, с получением титульного соединения в виде коричневого твёрдого продукта (21 мг, 36 %).

LCMS: (Метод А) Rt = 0.83 мин, MH<sup>+</sup> = 418.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м. д.: 9.86 (br. s., 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.41 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.48 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)

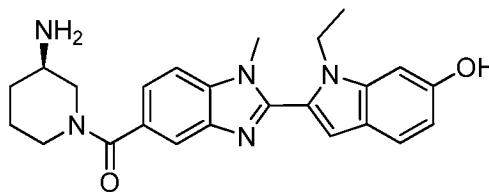
**Пример 103:** 2-(5-{{(3*R*)-3-Амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-5-ол.



(*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон (56 мг, 0.122 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (1 мл) и охлаждали до -78 °С. По каплям добавляли трибромид бора (0.122 мл, 0.122 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 0 °С и перемешивали ещё в течение 1 ч. Снова добавляли аликвоту трибромида бора (0.244 мл, 0.244 ммоль) и нагревали реакционную смесь до *rt* и перемешивали ещё 1 ч. Снова добавляли аликвоту трибромида бора (0.244 мл, 0.244 ммоль) и нагревали реакционную смесь до *rt* и перемешивали ещё 1 ч. Реакционную смесь гасили при помощи MeOH (5 мл) и упаривали реакционную смесь *in vacuo*. Снова добавляли MeOH (5 мл) и удаляли растворитель *in vacuo*. Полученный сырой продукт растворяли в MeOH и сразу добавляли в 2 г картридж SCX. В качестве элюента использовали метанол (3 объёма колонки), продукт элюировали в виде свободного основания при помощи 2 М аммиака в метаноле. Фильтрат аммонийных фракций упаривали *in vacuo* с получением сырого продукта в виде зелёного масла. Этот сырой продукт затем очищали, используя MDAР (Метод А). После MDAР объединяли соответствующие фракции и упаривали *in vacuo* с получением твёрдого продукта бежевого цвета - (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-гидрокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (32 мг, 0.072 ммоль, выход 58.9 %).

LCMS (Метод В): Rt = 0.64 мин, MH<sup>+</sup> = 444.2

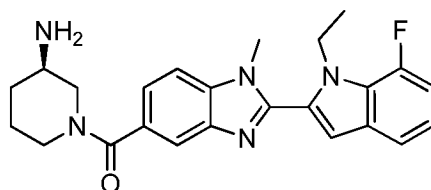
**Пример 104:** 2-(5-{{(3*R*)-3-Амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-6-ол



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 103, из (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(этил-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона с выходом 86 %.

LCMS (Метод А):  $R_t = 0.78$  мин,  $MH^+ = 418.2$

**Пример 105:** (3*R*)-1-{{2-(1-Этил-7-фтор-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил}карбонил}-3-пиперидинамин



К раствору 1-этил-7-фтор-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (89 мг, 0.43 ммоль) и НАТУ (180 мг, 0.47 ммоль) в DMF (2 мл), который перемешивали при  $rt$  в течение примерно 5 мин, добавляли раствор 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{{3-амино-4-(метиламино)фенил}карбонил}-3-пиперидинил)карбамата (150 мг, 0.43 ммоль) и DIPEA (0.225 мл, 1.29 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $rt$  в атмосфере азота в течение 2 ч, затем снова добавляли 1-этил-7-фтор-1*H*-индол-2-карбоновую кислоту (89 мг, 0.43 ммоль) и НАТУ (180 мг, 0.47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали ещё в течение 17 ч и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт добавляли в колонку SCX SPE используя в качестве элюента MeOH, затем 2 N аммиак в MeOH. Желательный промежуточный амид содержался в аммонийных фракциях, которые объединяли, затем упаривали при пониженном давлении, получали азеотроп с циклогексаном, образовывался сырой промежуточный амид в виде твёрдого продукта кремового цвета.

К сырому интермедиату добавляли раствор 4-метилбензосульфокислоты моногидрата в уксусной кислоте (0.056 мл, 0.32 ммоль) и толуол (10.0 мл) и полученную смесь нагревали при кипении в течение 5 ч и давали ей охладиться до  $rt$  в течение ночи.

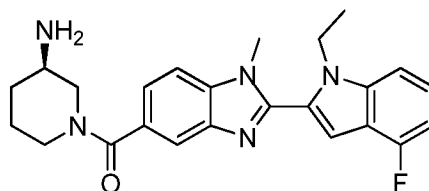
Эту смесь упаривали при пониженном давлении и добавляли DCM (3 мл) и TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при  $rt$  в течение 40 мин и упаривали при пониженном давлении. Затем добавляли MeOH и пропускали через

колонку SCX SPE, в качестве элюента использовали MeOH, затем 2 М аммиака в MeOH. Желательный продукт содержался в аммонийных фракциях, которые объединяли, затем упаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. Этот продукт очищали, используя MDAP (Метод А), получали титульное соединение в виде твёрдого продукта почти белого цвета (63 мг). Он содержал примеси и поэтому его очищали, снова используя MDAP (Метод С). Затем добавляли MeOH и пропускали продукт через колонку SCX SPE, в качестве элюента использовали MeOH, затем 2 М аммиака в MeOH. Желательный продукт содержался в аммонийных фракциях, которые объединяли, затем упаривали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (37 мг, 18 %)

LCMS (Метод С):  $MH^+ = 420.1$ ,  $R_t = 0.77$  мин

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м. д.: 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 4.63 (q, 2H), 4.43 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 - 3.21 (m, 2H), 3.07 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H), 1.34 (t, 3H)

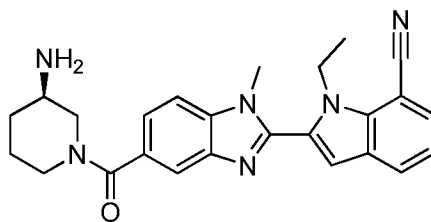
**Пример 106:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-4-фтор-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



НАТУ (50.5 мг, 0.133 ммоль) и DIPEA (0.063 мл, 0.362 ммоль) добавляли к раствору 1-этил-4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0.121 ммоль, коммерчески доступной, например, в Apollo Scientific) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Смесь оставляли при перемешивании на несколько минут, затем добавляли (*R*)-*трет*-бутил (1-(3-амино-4-(метиламино)бензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (42.0 мг, 0.121 ммоль). Реакционную смесь оставляли при  $rt$  на ночь, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и добавляли ангидрида 4-толуолсульфокислоты моногидрат (27.3 мг, 0.144 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение 3 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали, используя MDAP (Метод В) с получением бесцветного масла (14 мг, 28 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.80$  мин,  $MH^+ = 420.2$

**Пример 107:** 2-(5-{{(3*R*)-3-Амино-1-пиперидинил}карбонил}-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)-1-этил-1*H*-индол-7-карбонитрил

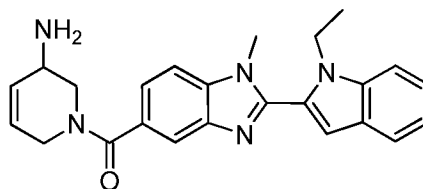


К перемешиваемому раствору (3*R*)-1-[[2-(7-бром-1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-5-ил]карбонил]-3-пиперидинамина (50 мг, 0.104 ммоль) в DMF (1 мл) в высушенной пробирке объёмом 2 мл в атмосфере азота добавляли цианид цинка (100 мг, 0.85 ммоль), затем эту смесь оставляли при перемешивании на 20 мин. К реакционной смеси добавляли тетраakis-фенилфосфинпалладий (15 мг, 0.013 ммоль) и нагревали пробирку при 110 ° C в течение 2 ч, используя микроволновое облучение. Снова добавляли тетраakis-фенилфосфинпалладий (15 мг, 0.013 ммоль), реакционную смесь нагревали при 110 ° C ещё в течение 2 ч. Сырую смесь помещали в MeOH в колонке SCX-II SPE, промывали MeOH, элюировали при помощи 2 N аммиака в MeOH. Желательный продукт содержался во фракциях аммиак/MeOH, которые объединяли, затем упаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали, используя MDAР (Метод А). Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли, затем упаривали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде бледно-жёлтого твёрдого продукта (15.4 мг, 35 %).

LCMS (Метод В): МН<sup>+</sup> = 427.2, R<sub>t</sub> = 0.79 мин

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м. д.: 8.10 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.79 - 7.68 (m, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 2 H), 4.81 (q, 2 H), 4.43 - 4.01 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.75 - 3.45 (m, 1 H), 3.03 - 2.86 (m, 1 H), 2.81 - 2.58 (m, 2 H), 1.93 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 - 1.57 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 1.37 - 1.12 (m, 1 H)

**Пример 108:** (5-Амино-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



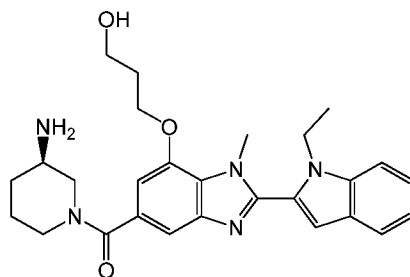
К перемешиваемому раствору (5-азидо-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (71.4 мг, 0.168 ммоль) в THF (8 мл) добавляли трифенилфосфин (66 мг, 0.252 ммоль), затем добавляли воду (0.2 мл). Через 66 ч смесь нагревали при кипении в течение 2 мин, затем давали охладиться до гт. Через 21 ч смесь упаривали *in vacuo*. К остатку добавляли воду и вводили дигидроортофосфат калия для достижения рН раствора, составляющего 4. Полученную



смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Водную вытяжку подщелачивали при помощи NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM. Вытяжки в DCM сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали *in vacuo* с получением остатка. К этому остатку добавляли DCM и помещали в картридж с силикагелем (25 г) и элюировали (NH<sub>3</sub> [2M] в MeOH) в DCM, 0-10 %, с получением титульного соединения в виде бесцветной смолы (52 мг).

LCMS (Метод B): Rt = 0.78 мин, MH<sup>+</sup> = 400.1

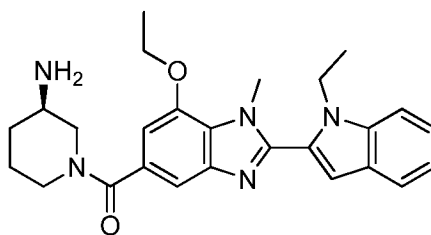
**Пример 109:** (R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



К раствору (R)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (50 мг, 0.097 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол (0.041 мл, 0.194 ммоль) и трифенилфосфин (51 мг, 0.194 ммоль). Смесь промывали азотом, затем охлаждали до примерно 0 °C, используя ледяную баню, и затем по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата (45 мг, 0.195 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при rt в течение 20 ч, затем снова добавляли THF (4 мл). Снова добавляли 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол (0.041 мл, 0.194 ммоль) с последующим введением трифенилфосфина (51 мг, 0.194 ммоль) и ди-*трет*-бутил азодикарбоксилата (45 мг, 0.195 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 4.5 ч. Эту смесь упаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде жёлтого масла. Этот продукт растворяли в DCM (3 мл) и затем по каплям добавляли TFA (3 мл). Эту смесь перемешивали в течение 30 мин и затем упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в DMSO (3 мл) и затем тремя порциями очищали, используя MDAP (Метод A) с получением смеси титульного соединения и трифенилфосфина. Эту смесь помещали в колонку SCX SPE и элюировали метанолом и затем аммиаком в метаноле (2M). Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли, затем концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт снова растворяли в DMSO (1 мл), затем очищали, используя MDAP (Метод A) с получением титульного соединения в виде твёрдого продукта белого цвета (7 мг, 15 %).

LCMS (Метод B): Rt = 0.95 мин, MH<sup>+</sup> = 476.3

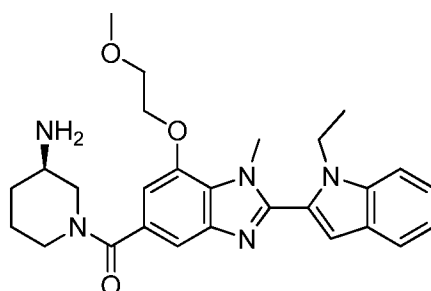
**Пример 110:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(7-этоксид-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



К раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (50 мг, 0.097 ммоль) в THF (2 мл) добавляли безводный EtOH (11 мкл, 0.195 ммоль) и затем трифенилфосфин (51 мг, 0.194 ммоль). Смесь промывали азотом, затем охлаждали до примерно 0 ° C, используя ледяную баню, и затем по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата (45 мг, 0.195 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при rt, затем снова добавляли ди-*трет*-бутил диазен-1,2-дикарбоксилат (45 мг, 0.195 ммоль), трифенилфосфин (51 мг, 0.194 ммоль) и EtOH (11 мкл, 0.195 ммоль) и перемешивали эту смесь в атмосфере азота ещё в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученное вещество растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота ещё в течение 2 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в смеси 1:1 DMSO и MeOH, затем двумя порциями очищали, используя MDAF (упаривали при пониженном давлении (Метод А) с получением титульного соединения (45 мг, 89 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.90$  мин,  $MH^+ = 446.2$

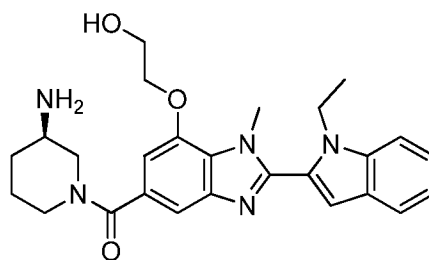
**Пример 111:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(2-метоксиэтоксид)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 110, из (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата и 2-метоксиэтанола.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.84$  мин,  $MH^+ = 476.3$

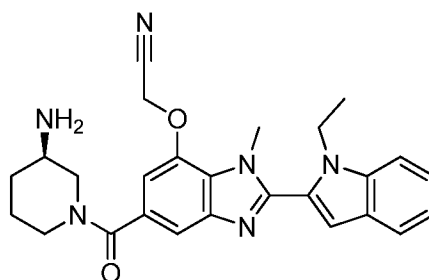
**Пример 112:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-(2-гидроксиэтоксид)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



К раствору (*R*)-*tert*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (50 мг, 0.097 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (2-бромэтокси)(*tert*-бутил)диметилсилан (21 мкл, 0.098 ммоль) и карбонат цезия (63 мг, 0.193 ммоль). Смесь промывали азотом и перемешивали в течение 17 ч при *rt*. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и распределяли между водой (15 мл) и EtOAc (15 мл), полученные слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл), объединённые органические вытяжки промывали водой (20 мл) и затем пропускали через гидрофобную фритту и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в DCM (2 мл и затем по каплям добавляли TFA (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при *rt* в течение 18 ч. Реакционную смесь в MeOH добавляли в колонку SCX SPE, в качестве элюента для сырого продукта использовали раствор аммиака в MeOH (2M). Фракции, содержащие желательный продукт, объединяли, затем концентрировали при пониженном давлении, продукт растворяли в DMSO (1 мл) и очищали, используя MDAP (Метод А) с получением титупного соединения в виде твёрдого продукта белого цвета (12 мг, выход 27 %).

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.91$  мин,  $MH^+ = 462.4$

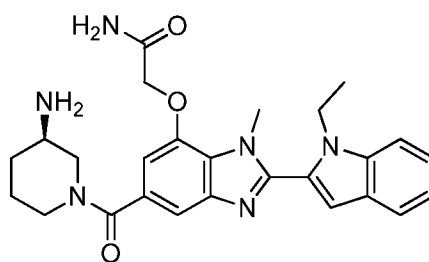
**Пример 113:** (*R*)-2-((5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)ацетонитрил



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 112, из (*R*)-*tert*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата и 2-бромацетонитрила.

LCMS (Метод А):  $R_t = 1.02$  мин,  $MH^+ = 457.3$

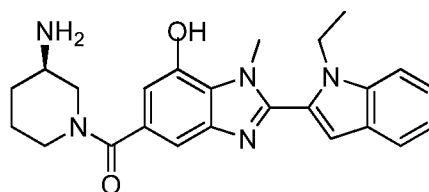
**Пример 114:** (*R*)-2-((5-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)ацетамид



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 112, из *(R)*-*tert*-бутил (1-(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата и 2-бромацетонитрила.

LCMS (Метод А): Rt = 0.88 мин, MH<sup>+</sup> = 475.3

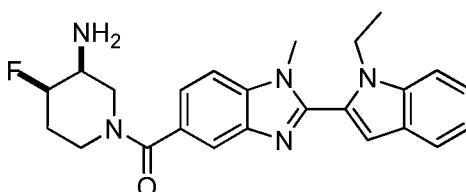
**Пример 115:** *(R)*-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-гидрокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон



Раствор 4N HCl в диоксане добавляли к 1,1-диметилэтил ((3*R*)-1-{[2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензимидазол-5-ил]карбонотиоил}-3-пиперидинил)карбамату (81 мг, 0.156 ммоль) и перемешивали полученную смесь при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали *in vacuo*, и добавляли к остатку Et<sub>2</sub>O. Полученный осадок отфильтровывали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили *in vacuo* с получением титруемого соединения (74 мг) в виде твёрдого продукта жёлтого цвета.

LCMS (Метод А): Rt = 1.03 мин, MH<sup>+</sup> = 418.2.

**Пример 136:** *цис*-(+/-)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон

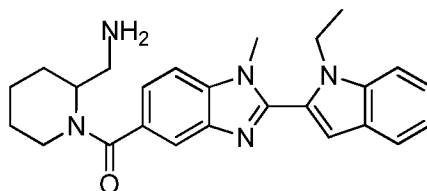


НАТУ (157 мг, 0.413 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (110 мг, 0.344 ммоль) в DMF (2 мл) с последующим добавлением DIPEA (0.072 мл, 0.413 ммоль). Через 30 мин перемешивания при rt к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил *цис*-(+/-)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамат (150 мг, 0.344 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при rt и оставляли стоять без перемешивания в течение 64 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (10 мл). Осадок белого

цвета отфильтровывали и промывали водой (2 x 5 мл). Этот осадок сушили в вакуумной печи в течение 2 ч, получали 220 мг (123 %) твёрдого продукта кремового цвета (Вос-защищённый продукт). Небольшое количество этого продукта очищали, используя MDAР (Метод А). Соответствующие фракции помещали в пробирку и удаляли летучие при пониженном давлении с получением желательного промежуточного амида, всё ещё Вос-защищённого (3.2 мг), который подвергали иd хиральному разделению. К оставшемуся Вос-защищённому соединению добавляли DCM (5 мл) и обрабатывали TFA (1.5 мл, 19.47 ммоль). Через 30 мин перемешивания при rt растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток тёмно-пурпурного цвета в среде MeOH помещали в колонку SCX (2 г) (предварительно кондиционированную с помощью MeOH). Колонку промывали MeOH (3 CV) и полученный продукт элюировали аммиаком в метаноле (2 N) (3 CV). Аммиачные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (189 мг) в среде DCM помещали в колонку SNAP с 10 г силикагеля и очищали флэш-хроматографией SP4, используя в качестве элюента 0-10 % аммиака (2 N) в DCM (10 CV). Соответствующие фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением титульного соединения (98 мг, 0.234 ммоль, выход 67.8 %) в виде твёрдого продукта.

LCMS (Метод B): Rt = 0.78 мин, MH<sup>+</sup> = 420.2.

**Пример 137:** (+/-)-(2-(Аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанол



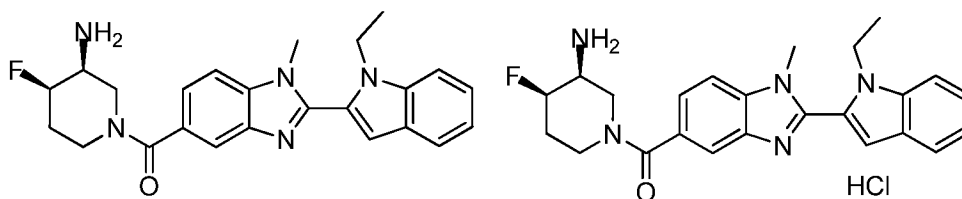
НАТУ (157 мг, 0.413 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (110 мг, 0.344 ммоль) в DMF (2 мл) с последующим добавлением DIPEA (0.072 мл, 0.413 ммоль). Через 30 мин перемешивания при rt к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил (пиперидин-2-илметил)карбамат (81 мг, 0.379 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при rt. Растворитель удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (10 мл). Осадок кремово-белого цвета отфильтровывали и промывали водой (2 x 5 мл). Этот осадок сушили в вакуумной печи в течение 2 ч, получали 220 мг (113 %) кремового твёрдого вещества (Вос-защищённое соединение). Вос-защищённое соединение помещали в среду DCM (5 мл) и обрабатывали TFA (1.5 мл, 19.47 ммоль). Через 30 мин перемешивания при rt растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток тёмно-пурпурного цвета в среде MeOH помещали в колонку SCX (2 г) (предварительно кондиционированную с

помощью MeOH). Колонку промывали MeOH (3 CV) и полученный продукт элюировали аммиаком в метаноле (2 N) (3 CV). Аммиачные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (189 мг) в среде DCM помещали в колонку SNAP с 10 г силикагеля и очищали флэш-хроматографией SP4, используя в качестве элюента 0-10 % аммиака (2 N) в DCM (10 CV). Соответствующие фракции объединяли и выпаривали *in vacuo* с получением (+/-)-(2-(аминометил)пиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (11.4 мг, 0.027 ммоль, выход 7.97 %) в виде твёрдого продукта белого цвета.

LCMS (Метод В): Rt = 0.80 мин, МН<sup>+</sup> = 416.2.

**Пример 138a:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанон, индивидуальный неизвестный энантиомер

**Пример 138b:** ((3*S*,4*R*)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид, индивидуальный неизвестный энантиомер



TFA (6.67 мкл, 0.087 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамата (45 мг, 0.087 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали при rt в течение 3 ч. Полученную смесь загружали в 2 г предварительно уравновешенный картридж SCX, в качестве элюента использовали MeOH (3 CV) и затем 2М NH<sub>3</sub> в MeOH (3 CV). Объединяли основные фракции и удаляли летучие при пониженном давлении с получением ((3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида (26.3 мг, 0.063 ммоль, выход 72.4 %).

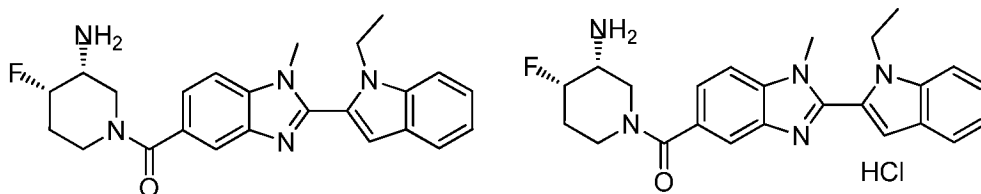
LCMS (Метод В): Rt = 0.78 мин, МН<sup>+</sup> = 420.2.

3 мг свободного основания использовали для анализа, к оставшемуся продукту добавляли 1.1 экв 1.0 М HCl в среде простого эфира, растворяли в минимальном количестве DCM. Смесь растирали с простым эфиром и сушили в токе N<sub>2</sub>, получали ((3*S*,4*R*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид (23.6 мг, 0.052 ммоль, выход 59.8 %) в виде желтовато-белого твёрдого вещества/порошка.

LCMS (Метод В) Rt = 0.79 мин, МН<sup>+</sup> = 420.2

**Пример 139а:** ((3*R*,4*S*)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон, индивидуальный неизвестный энантиомер

**Пример 139b:** ((3*R*,4*S*)-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид, индивидуальный неизвестный энантиомер



TFA (5.34 мкл, 0.069 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил ((3*R*,4*S*)-1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)-4-фторпиперидин-3-ил)карбамата (36 мг, 0.069 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали при rt в течение 3 ч. Полученную смесь загружали в предварительно уравновешенный картридж SCX (2 г), в качестве элюента использовали MeOH (3 CV) и затем 2М NH<sub>3</sub> в MeOH (3 CV). Объединяли основные фракции и удаляли летучие при пониженном давлении с получением ((3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона (24 мг, 0.057 ммоль, выход 83 %).

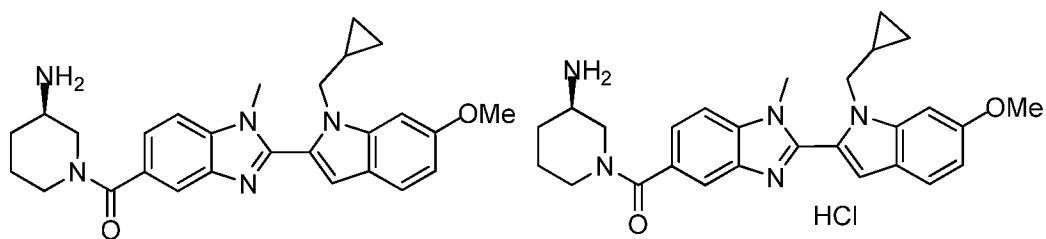
LCMS (Метод В): Rt = 0.79 мин, МН<sup>+</sup> = 420.1.

2.5 мг свободного основания использовали для анализа, к оставшемуся продукту добавляли 1.1 экв 1.0 М HCl в среде простого эфира, растворяли в минимальном количестве DCM. Смесь растирали с простым эфиром и сушили в токе N<sub>2</sub>, получали ((3*R*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид (18.8 мг, 0.041 ммоль, выход 59.5 %) в виде желтовато-белого твёрдого вещества/порошка.

LCMS (Метод В) Rt = 0.79, МН<sup>+</sup> = 420.2

**Пример 140а:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон

**Пример 140b:** (*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорид



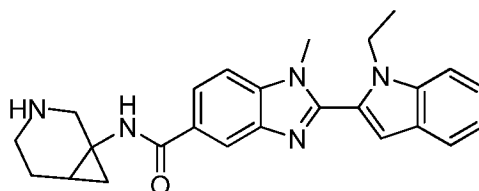
К раствору (*R*)-*трет*-бутил (1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (147 мг, 0.264 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 90 мин. Удаляли летучие при пониженном давлении с получением тёмно-оранжевого масла. Полученную смесь загружали в предварительно уравновешенный картридж SCX (5 г), в качестве элюента использовали MeOH (3 CV) и затем 2M NH<sub>3</sub> в MeOH (3 CV). Объединяли основные фракции и удаляли летучие при пониженном давлении с получением (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона (113 мг, 0.247 ммоль, выход 94 %) в виде оранжевого масла.

LCMS (Метод А): *R*<sub>t</sub> = 1.00 мин, *M*H<sup>+</sup> = 458.3.

5.0 мг свободного основания использовали для анализа, к оставшемуся продукту добавляли 1.1 экв 1.0 М HCl в среде простого эфира, растворяли в минимальном количестве DCM. Смесь растирали с простым эфиром и сушили в токе N<sub>2</sub>, получали Смесь растирали с простым эфиром и сушили в токе N<sub>2</sub>, получали (*R*)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)метанона гидрохлорида (110 мг, 0.223 ммоль, выход 84 %) в виде твёрдого продукта коричневого цвета.

LCMS (Метод А) *R*<sub>t</sub> = 1.00 мин, *M*H<sup>+</sup> = 458.3

**Пример 141:** *N*-(3-Азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



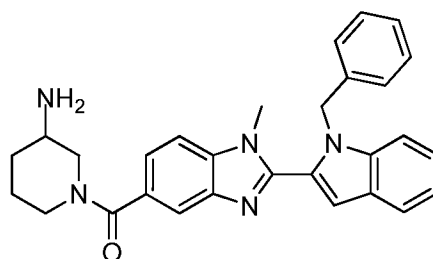
2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл, 12.98 ммоль) добавляли к суспензии *трет*-бутил 1-(2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (128 мг, 0.249 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь выпаривали и снова растворяли в метаноле перед помещением в предварительно уравновешенный картридж SCX (10 г) и



промывали метанолом для удаления TFA. В качестве элюента применяли 2 М аммиака в метаноле, затем смесь выпаривали. Полученный продукт растворяли в смеси 1:1 DMSO и метанола и очищали, используя MDAР (Метод В). Объединяли соответствующие фракции и помещали в SCX-2 FF (10 г). Для удаления муравьиной кислоты использовали метанол и полученный продукт элюировали при помощи 2 М аммиака в метаноле. Затем удаляли растворитель. Продукт помещали в условия высокого вакуума на 4 ч, получали *N*-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-2-(1-этил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоксамид (64 мг, 0.155 ммоль, выход 62.1 %) в виде твёрдого липкого вещества жёлтого цвета.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.83$  мин,  $MH^+ = 414.2$ .

**Пример 142:** (3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метанон



Получали способом, аналогичным способу получения соединения по Примеру 82, из *tert*-бутил (1-(2-(1-бензил-1*H*-индол-2-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

LCMS (Метод В):  $R_t = 0.91$  мин,  $MH^+ 464.3$

#### Биологические данные

##### Экспрессия фермента PAD4

Рекомбинантный фермент PAD4 человека (остатки 1-663) экспрессировался в *E. coli* как N-концевой GST-меченный белок слияния. Во время очистки белка GST метка удалялась при расщеплении с помощью Протеазы PreScission (GE Healthcare). Активность конечного фермента PAD4 и однородность показателей от партии к партии были определены путём применения фермента при проведении анализа FLINT с выделением  $NH_3$  в присутствии субстрата бензоил-L-аргинина этилового эфира (BAEE) и измерения уровней выделения  $NH_3$  при известной концентрации субстрат/фермент.

##### Анализ фермента PAD4: Условия А

8 мкл фермента PAD4 разбавляли до аналитической концентрации 75 нм в аналитическом буфере (а): (100 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 2 мМ DTT, 7,5 %-ный глицерин

и 1,5 мМ CHAPS, рН 8) и добавляли в лунки, содержащие 0,1 мкл разных концентраций соединения или разбавителя DMSO (0,8 % конечная) в 384-луночном планшете Greiner большого объёма с черным дном. После 30-минутной предварительной инкубации при комнатной температуре реакцию инициировали добавлением 4 мкл субстратного буфера, содержащего 180 мкМ этилового эфира N-а-бензоил-L-аргинина (BAEE), 100 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 600 мкМ CaCl<sub>2</sub> (2H<sub>2</sub>O) и 2 мМ DTT, рН 8,0. Реакцию останавливали через 100 мин добавлением 38 мкл останавливающего/детектирующего буфера, содержащего 50 мМ EDTA, 2,6 мМ фталальдегида и 2,6 мМ DTT. Аналитическую смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут, а затем измеряли флуоресцентный сигнал ( $\lambda_{ex}$  405/ $\lambda_{em}$  460) на устройстве для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA).

#### Анализ фермента PAD4: Условия В

8 мкл фермента PAD4 разбавляли до аналитической концентрации 30 нМ в аналитическом буфере: (100 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 2 мМ DTT и 0.6 мг/мл BSA, рН 8), и добавляли в лунки, содержащие 0,1 мкл разных концентраций соединения или разбавителя DMSO (0,8 % конечная) в 384-луночном планшете Greiner большого объёма с черным дном. После 30-минутной предварительной инкубации при комнатной температуре реакцию инициировали добавлением 4 мкл субстратного буфера, содержащего 3 мМ этилового эфира N-а-бензоил-L-аргинина (BAEE), 100 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 600 мкМ CaCl<sub>2</sub> (2H<sub>2</sub>O) и 2 мМ DTT, рН 8,0. Реакцию останавливали через 60 мин добавлением 38 мкл останавливающего/детектирующего буфера, содержащего 50 мМ EDTA, 2,6 мМ фталальдегида и 2,6 мМ DTT. Аналитическую смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут, а затем измеряли флуоресцентный сигнал ( $\lambda_{ex}$  405/ $\lambda_{em}$  460) на устройстве для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer Life Sciences, Waltham, MA, USA).

#### Результаты

Соединения по Примерам 1a-142 были протестированы в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показали среднее значение рIC<sub>50</sub> в интервале от 5.1 до 7.4.

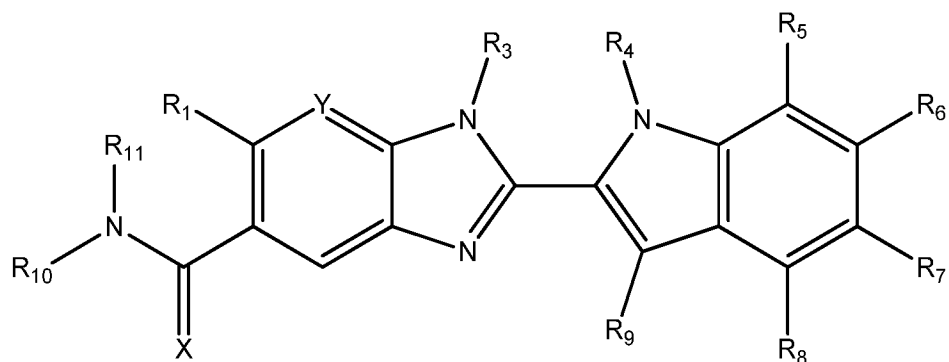
Соединения по Примерам 6, 11a, 15, 16, 20b, 24, 43, 44, 58a и 65 были протестированы в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показали среднее значение рIC<sub>50</sub> в интервале от 6.4 до 7.4. Соединения по Примерам 15 и 20b были протестированы в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных

анализах и показали среднее значение  $pIC_{50}$  равное 6.4. Соединения по Примерам 11а, 24 и 65 были протестированы в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показали среднее значение  $pIC_{50}$  равное 6.8. Соединение по Примеру 16 было протестировано в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показало среднее значение  $pIC_{50}$  равное 6.9. Соединение по Примеру 6 было протестировано в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показало среднее значение  $pIC_{50}$  равное 7.0. Соединение по Примеру 58а было протестировано в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показало среднее значение  $pIC_{50}$  равное 7.1. Соединение по Примеру 44 было протестировано в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показало среднее значение  $pIC_{50}$  равное 7.3. Соединение по Примеру 43 было протестировано в описанном выше анализе фермента PAD4 или подобных анализах и показало среднее значение  $pIC_{50}$  равное 7.4.

Для оценки селективности в отношении PAD4 по сравнению с PAD2 соединения по следующим Примерам – 1а, 2, 12, 16, 18, 19, 20а, 20b, 22, 29, 32, 34, 37, 43-45, 48, 51, 54, 58а, 58b, 59, 63, 65-68, 70, 74, 75, 95, 96, 111, 113, 114, 124 и 135 - были протестированы в описанном выше способе анализа фермента PAD2 или подобных анализах и показали среднее значение  $pIC_{50}$  в интервале от менее 4,1 до 5.0. Средние значения  $pIC_{50}$  для соединений по Примерам 22, 29, 37, 51, 54, 63, 65, 67, 68, 70, 95, 96, 114 и 124 все составили менее 4.1.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

и его соли;

где:

X обозначает O или S;

Y обозначает N или CR<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>2</sub> обозначает -H, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил, -CN, -галоген, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-C(=O)NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CN, -O-C<sub>1-6</sub>галогенарил, -NH-C<sub>1-6</sub>алкил, -N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub> или гетероарил;

R<sub>3</sub> обозначает -C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-NH<sub>2</sub> или -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>4</sub> обозначает H, -C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C<sub>1-6</sub>алкилгетероарил (где гетероарильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя C<sub>1-6</sub> алкильными группами), -C<sub>1-6</sub>алкилфенил (где фенильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и -O-C<sub>1-6</sub>алкила), -C<sub>1-6</sub>алкилгетероциклил, -C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -C<sub>1-6</sub>алкил-CN или -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>5</sub> обозначает -H, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил, -OH, -галоген или -CN;

или R<sub>4</sub> совместно с R<sub>5</sub> обозначают -(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-, -(R<sub>4</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)- или -(R<sub>4</sub>)-CH(Me)CH<sub>2</sub>O-(R<sub>5</sub>)-, где -(R<sub>4</sub>)- и -(R<sub>5</sub>)- указывают на положения связывания цепи алкенилоксигруппы с соответствующими атомами в цикле;

R<sub>6</sub> обозначает -H, -галоген, -CN, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH;

R<sub>7</sub> обозначает -H, -галоген, -CN, -C<sub>1-6</sub>алкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил или -OH;

R<sub>8</sub> обозначает -H, -F или -C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>9</sub> обозначает -H или -C<sub>1-6</sub>алкил; и

$R_{10}$  обозначает -H и  $R_{11}$  обозначает 5-7-членный насыщенный гетероцикл (содержащий один атом азота и необязательно один атом кислорода) или 7-членный бициклический гетероцикл (содержащий один атом азота) или  $-CH_2CH_2NH_2$ ; или

$NR_{10}R_{11}$  совместно образуют 5-7-членный моно- или бициклический насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один атом азота, при этом гетероцикл замещён одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$ алкила,  $-NHC(=NH)CH_2Cl$ ,  $-C_{1-6}$ алкила, -галогена,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-OH$  и  $-C(O)NH_2$ .

2. Соединение или его соль по п. 1, где X обозначает O.
3. Соединение или его соль по п.п. 1 или 2, где Y обозначает  $CR_2$ .
4. Соединение или его соль по любому из п.п. 1 – 3, где  $R_2$  обозначает -H, -O-Me, -O-CF<sub>3</sub>, -CN, -Br, -CF<sub>3</sub>, -3-пиридинил,  $-C(=O)NH_2$ , -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, этил, метил,  $-O-CH_2CH_2CH_2-OH$ , -O-Et,  $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ ,  $-O-CH_2CH_2-OH$ ,  $-OCH_2CN$ ,  $-O-CH_2C(O)NH_2$  или -OH.
5. Соединение или его соль по любому из п.п. 1 – 4, где  $R_3$  обозначает -метил,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ , -этил,  $-CH_2CH_2OCH_3$  или изопропил.
6. Соединение или его соль по любому из п.п. 1 – 5, где  $R_4$  обозначает H,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C_{1-6}$ алкилгетероарил (необязательно замещённый одной метильной группой),  $-C_{1-6}$ алкилфенил (необязательно замещённый одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из Cl, I, Me и OMe),  $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил-OH,  $-C_{1-6}$ алкил-CN или  $-C_{1-6}$ алкил-O- $C_{1-6}$ алкил.
7. Соединение или его соль по любому из п.п. 1 – 6, где  $-NR_{10}R_{11}$  выбран из группы, состоящей из пиперидинила (необязательно замещённого одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкила, -OH,  $-C_{1-6}$ алкила, галогена,  $-C(=O)NH_2$  и  $-NHC(=NH)CH_2Cl$ ), дигидропиперидинила (необязательно замещённого группой  $-NH_2$ ), азабицикло[3.1.0]гексанила (необязательно замещённого группой  $-NH_2$ ) и

пирролидинила (необязательно замещённого одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ алкила и  $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{NH}_2$ ).

8. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в Примерах 1a-142, или его соль.

9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(3R)-1-[2-(1-бензил-1H-индол-2-ил)-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил] пиперидин-3-амин;

(3R)-1-{1-метил-2-[1-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-3-амин;

(3R)-1-{1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-3-амин;

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-3-амин;

(3R)-1-(1-метил-2-{1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-индол-2-ил}-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил) пиперидин-3-амин;

(3R)-1-[2-(1-этил-1H-индол-2-ил)-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил] пиперидин-3-амин;

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-7-метокси-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-3-амин;

(3R)-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-3-амин;

(3S,4R)-3-амино-1-{7-метокси-1-метил-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-4-ола; и

(3S,4R)-3-амино-1-{2-[1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-карбонил} пиперидин-4-ола;

или их солей.

10. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1 – 9 в виде фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ лечения заболевания, опосредованного PAD4 активностью, включающий введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I),

определение которого дано в любом из п. п. 1–9, или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту, нуждающемуся в этом.

12. Способ лечения ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки или псориаза, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Соединение формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении.

14. Соединение формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении заболевания, опосредованного PAD4 активностью.

15. Соединение формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки или псориаза.

16. Применение соединения формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания, опосредованного активностью PAD4.

17. Применение соединения формулы (I), определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для применения в лечении ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, ракового заболевания, муковисцидоза, астмы, кожной формы красной волчанки или псориаза.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) определение которого дано в любом из п. п. 1 – 9, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.