

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390651** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.07.13**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.08.20**

(51) Int. Cl. *A61K 31/403* (2006.01)  
*A61K 31/4164* (2006.01)  
*A61K 31/4184* (2006.01)  
*C07D 209/02* (2006.01)  
*C07D 235/04* (2006.01)  
*C07D 235/06* (2006.01)

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ GLP-1R**

---

(31) **63/068,870**

(32) **2020.08.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/047015**

(87) **WO 2022/040600 2022.02.24**

(71) Заявитель:  
**ТЕРНС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.**  
**(US)**

(72) Изобретатель:  
**Ромеро Ф. Энтони, Джоунс**  
**Кристофер Т., Фено Мартейн, Ривз**  
**Кори, Киршберг Торстен А., Сюй**  
**Инцзы (US)**

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

---

(57) Изобретение предусматривает соединения, которые могут применяться в качестве агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), или стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных. Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения или стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных. Способы получения таких соединений и композиций и способ их применения для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R.

**A1**

**202390651**

**202390651**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577462EA/081

### СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ GLP-1R

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Для данной заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/068870, поданной 21 августа 2020 г., раскрытие которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композициям для модулирования рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и соответствующим способам.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диабет является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его растущей распространенности и связанных с ним рисков для здоровья. Заболевание характеризуется высокими уровнями глюкозы в крови в результате нарушений выработки инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Различают две основные формы диабета: тип 1 и тип 2. Диабет 1 типа (T1D) развивается тогда, когда иммунная система организма разрушает бета-клетки поджелудочной железы - единственные клетки в организме, которые вырабатывают гормон инсулин, регулирующий уровень глюкозы в крови. Для сохранения жизнеспособности людей с диабетом 1 типа им необходимо вводить инсулин путем инъекции или с помощью помпы. Сахарный диабет 2 типа (T2DM) обычно начинается либо с инсулинорезистентности, либо с недостаточной выработки инсулина для поддержания приемлемого уровня глюкозы.

В настоящее время для лечения гипергликемии и, как следствие, T2DM доступны различные фармакологические подходы (Hampp, C. et al. Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, *Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374). К одним из них относятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) (например, лираглутид, албиглутид, эксенатид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид), которые усиливают секрецию инсулина за счет воздействия на бета-клетки поджелудочной железы. Реализуемые на рынке агонисты GLP-1R представляют собой пептиды, вводимые путем подкожной инъекции. Лираглутид дополнительно одобрен для лечения ожирения.

GLP-1 представляет собой инкретиновый гормон длиной 30 аминокислот, секретируемый L-клетками в кишечнике в ответ на прием пищи. Было показано, что GLP-1 стимулирует секрецию инсулина физиологическим и глюкозозависимым образом, снижает секрецию глюкагона, подавляет опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. В неклинических экспериментах GLP-1 способствует сохранению компетентности бета-клеток за счет стимулирования транскрипции генов, важных для глюкозозависимой секреции инсулина, и способствования неогенезу бета-клеток (Meier et al. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль в регуляции постпрандиальных уровней глюкозы в крови за счет стимулирования глюкозозависимой

секреции инсулина поджелудочной железой, что приводит к увеличению поглощения глюкозы на периферии. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению выработки глюкозы печенью. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и замедляет моторику тонкого кишечника, задерживая всасывание пищи. У людей с T2DM нормальное постпрандиальное увеличение GLP-1 отсутствует или снижено (Vilsboll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

Holst (*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) и Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) описывают, что агонисты рецепторов GLP-1, такие как лираглутид и эксендин-4, обладают 3 основными типами фармакологического действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с T2DM за счет снижения уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы (FPG и PPG): (i) увеличение глюкозозависимой секреции инсулина (улучшение первой и второй фазы), (ii) подавление активности глюкагона в условиях гипергликемии, (iii) замедление скорости опорожнения желудка, что приводит к замедленному всасыванию глюкозы, поступающей во время еды.

Остается необходимость в разработке агонистов рецепторов GLP-1 для легко осуществляемых профилактики и/или лечения кардиометаболических и связанных заболеваний.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Раскрыты соединения, которые могут использоваться в качестве агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения заболеваний и/или состояний, опосредованных GLP-1R.

В одном аспекте предусмотрено соединение формулы (I), включающее соединения формул (II) - (IV) или выбранное из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе.

Дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), включающее соединения формул (II) - (IV) или выбранное из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединений, перечисленных в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой кардиометаболическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой диабет. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

Также предусмотрено соединение формулы (I), включающее соединения формул (II) - (IV) или выбранное из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе, предназначенное для лечения.

Также предусмотрено применение соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, как подробно описано в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения.

Дополнительно предусмотрен набор, содержащий соединение формулы (I), включающее соединения формул (II) - (IV) или выбранное из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в данном документе.

В еще одном аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Также предусмотрены промежуточные соединения, применимые в синтезе соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

### *Определения*

При использовании в данном документе применяются нижеследующие определения, если не указано иное. Более того, если любой термин или символ, применяемый в данном документе, не определен, как указано ниже, он будет иметь свое обычное значение в данном уровне техники.

Применяемые в данном документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не предусматривает иное.

Применяемые в данном документе, и если не указаны иные, термины «приблизительно» и «примерно», причем применяемые в отношении доз, количеств или весового процента ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, которые признаются специалистами средней квалификации в уровне техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный тому, что достигается при использовании указанных дозы, количества или весового процента. В частности, термины «приблизительно» и «примерно» при

использовании применительно к количественному значению предусматривают отклонение в пределах  $\pm 15\%$ , в пределах  $\pm 10\%$ , в пределах  $\pm 5\%$ , в пределах  $\pm 4\%$ , в пределах  $\pm 3\%$ , в пределах  $\pm 2\%$ , в пределах  $\pm 1\%$  или в пределах  $\pm 0,5\%$  от указанного количественного значения. Ссылка на «приблизительное» количественное значение или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на эти количественное значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «приблизительно X», включает описание «X».

Предполагается, что «содержащий» означает, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают других. «Состоящий по сути из» при использовании, чтобы дать определение композициям и способам, означает исключение других элементов, имеющих какое-либо существенное значение для комбинации. Например, композиция, состоящая по сути из элементов, определенных в данном документе, не будет исключать другие элементы, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(-и) заявленного изобретения. «Состоящий из» означает исключение более чем следового количества, например, других ингредиентов и существенных из перечисленных стадий способа. Варианты осуществления, определяемые каждым из таких переходных терминов, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Термин «вспомогательное вещество», применяемый в данном документе, означает инертное или неактивное вещество, которое может применяться в получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Термином «вспомогательное вещество» могут быть охвачены различные вещества, включая без ограничения любое вещество, применяемое в качестве связующего вещества, разрыхлителя, вещества для нанесения покрытия, вспомогательного средства для прессования/инкапсулирования, крема или лосьона, смазочного вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/желирующего средства или средства для влажной грануляции. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т. п.; вещества для нанесения покрытия включают, например, фталат ацетилцеллюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, вещества для энтеросолюбильного покрытия и т. п.; вспомогательные средства для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, *dc*-фруктозу (*dc*=«поддается прямому прессованию»), *dc*-мед, лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), *dc*-крахмал, сахарозу и т. п.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрия крахмалгликолят и т. п.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагинаны и т. п.; смазочные вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т. п.; материалы для жевательных

таблеток включают, например, декстрозу, *dc*-фруктозу, лактозу (моногидрат, необязательно в сочетании с аспартамом или целлюлозой) и т. п.; суспендирующие/желирующие средства включают, например, каррагинан, натрия крахмалгликолят, ксантановую камедь и т. п.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, *dc*-фруктозу, сорбит, *dc*-сахарозу и т. п.; и средства для влажной грануляции включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т. п.

«Фармацевтически приемлемый» относится к безопасным и нетоксичным, предпочтительно для использования *in vivo*, более предпочтительно для введения человеку.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой. Соединение, описанное в данном документе, может быть введено в виде фармацевтически приемлемой соли.

«Соль» относится к ионному соединению, образованному кислотой и основанием. Если соединение, предусмотренное в данном документе, содержит кислотную функциональную группу, такие соли включают, без ограничения, соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и соли аммония. Применяемые в данном документе соли аммония включают соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Иллюстративные и неограничивающие катионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают катионы Na, K, Rb, Cs, NH<sub>4</sub>, Ca, Ba, имидазолия и аммония, исходя из встречающихся в природе аминокислот. Если соединения, используемые в данном документе, содержат основную функциональную группу, такие соли включают без ограничения соли органических кислот, таких как карбоновые кислоты и сульфоновые кислоты, и минеральных кислот, таких как галогеноводороды, серная кислота, фосфорная кислота и т. п. Иллюстративные и неограничивающие анионы, применимые в фармацевтически приемлемых солях, включают оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, моно-, ди- и трехосновный фосфат, мезилат, тозилат и т. п.

«Стереоизомер» или «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются стереогенностью составляющих атомов, например, без ограничения, хиральностью одного или более стереоцентров или связанной с *цис*- или *транс*-конфигурацией углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связью. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры.

Применяемый в данном документе термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кота, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

Применяемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых результатов, включая

клинические результаты. В целях данного раскрытия благоприятные или желательные результаты включают без ограничения одно или более из следующего: ослабление одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или нарушения, снижение степени тяжести заболевания или нарушения, стабилизация заболевания или нарушения (например, предупреждение или задержка осложнения заболевания или нарушения), задержка возникновения или рецидива заболевания или нарушения, задержка или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, облегчение состояния при заболевании или нарушении, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания или нарушения, уменьшение дозы одного или более других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или нарушения, усиление эффекта другого лекарственного препарата, применяемого для лечения заболевания или нарушения, задержка прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение качества жизни и/или продление срока жизни пациента. Также под «лечением» подразумевается уменьшение патологических последствий заболевания или нарушения. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или более из таких аспектов лечения.

«Терапевтически эффективное количество» или доза соединения или композиции относится к такому количеству соединения или композиции, которое приводит к уменьшению или подавлению симптомов или продлению срока жизни пациента. Для получения результатов может потребоваться несколько доз соединения или композиции.

«Алкил» относится к одновалентным насыщенным алифатическим нециклическим углеводородным группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные нециклические углеводородные группы, такие как метил ( $\text{CH}_3-$ ), этил ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), н-пропил ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), изопропил ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), н-бутил ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), изобутил ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ), втор-бутил ( $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ ), трет-бутил ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), н-пентил ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и неопентил ( $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$ ). Сх-алкил относится к алкильной группе, содержащей атомы углерода в количестве x.

«Алкилен» относится к двухвалентной насыщенной алифатической нециклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Данный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные нециклические углеводородные группы, такие как метилен ( $-\text{CH}_2-$ ), этилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}(\text{Me})-$ ), пропилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , или  $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ , или  $-\text{CH}(\text{Et})-$ ) и т. п.

«Алкокси» относится к группе -О-алкил, где алкил является определенным в данном документе. Алкокси включает, в качестве примера, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси и н-пентокси.

«Арил» относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода и состоящей из одного кольца (например, фенил (Ph)) или нескольких конденсированных колец (например, нафтил или антрил), при этом

конденсированные кольца могут быть ароматическими или не быть таковыми (например, 2-бензоксазолинон, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-7-ил и т. п.), при условии, что точка присоединения находится у атома углерода ароматического кольца. Предпочтительные арильные группы включают фенил и нафтил.

«Циано» относится к группе  $-C\equiv N$ .

«Циклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной, но неароматической циклической алкильной группе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода и состоящей из одного или нескольких циклических колец, включая сочлененные, мостиковые и спирокольцевые системы. С<sub>x</sub>-циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей атомы углерода кольца в количестве x. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, например, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклооктил. Одно или более колец могут быть арильными, гетероарильными или гетероциклическими, при условии, что точка присоединения проходит через не ароматическое, не гетероциклическое кольцо, насыщенное карбоциклическое кольцо. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, содержащей от 1 до 5 или предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиона, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, алкокси, замещенного алкокси, ацила, ациламино, ацилокси, амина, замещенного амина, аминокарбонила, аминотиокарбонила, аминокарбониламино, аминотиокарбониламино, аминокарбонилокси, аминосульфонила, аминосульфонокси, аминосульфониламино, амидино, арила, замещенного арила, арилокси, замещенного арилокси, арилтио, замещенного арилтио, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, (сложный эфир карбоновой кислоты)амино, (сложный эфир карбоновой кислоты)окси, циано, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкилокси, замещенного циклоалкилокси, циклоалкилтио, замещенного циклоалкилтио, гуанидино, замещенного гуанидино, галогена, гидрокси, гетероарила, замещенного гетероарила, гетероарилокси, замещенного гетероарилокси, гетероарилтио, замещенного гетероарилтио, гетероциклического соединения, замещенного гетероциклического соединения, гетероциклилокси, замещенного гетероциклилокси, гетероциклилтио, замещенного гетероциклилтио, нитро, SO<sub>3</sub>H, замещенного сульфонила, сульфонокси, тиоацила, тиола, алкилтио и замещенного алкилтио, при этом указанные заместители определены в данном документе.

«Галогено» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду и предпочтительно представляет собой фтор или хлор.

«Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе  $-OH$ .

«Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в кольце. Такие гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (например, пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил

или бензотиенил), при этом конденсированные кольца могут быть ароматическими или не быть таковыми и/или могут содержать гетероатом, при условии, что точка присоединения находится у атома ароматического кольца гетероарильной группы. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы в кольце гетероарильной группы являются необязательно окисленными с получением N-оксидного ( $N \rightarrow O$ ), сульфинильного или сульфонильного фрагментов. Предпочтительные гетероарилы включают 5- или 6-членные гетероарилы, такие как пиридинил, пирролил, тиофенил и фуранил. Другие предпочтительные гетероарилы включают 9- или 10-членные гетероарилы, такие как индолил, хинолинил, хинолонил, изохинолинил и изохинолонил.

«Гетероцикл», или «гетероциклический», или «гетероциклоалкил», или «гетероциклил» относится к насыщенной или частично насыщенной, но не являющейся ароматической, группе содержащей от 1 до 10 атомов углерода кольца, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов кольца, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. Сх-гетероциклоалкил относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей атомы кольца, включая гетероатомы кольца, в количестве x. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая сочлененные мостиковые кольцевые системы и спирокольцевые системы. В сочлененных кольцевых системах одно или больше колец могут быть представлены циклоалкилом, арилом или гетероарилом, при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое кольцо. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы являются необязательно окисленными с получением N-оксидного, сульфинильного ( $S(O)$ ), сульфонильного ( $S(O)_2$ ) фрагментов.

Примеры гетероциклила и гетероарила включают без ограничения азетидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразил, пиримидил, пиридазил, индолизил, изоиндолил, индолил, дигидроиндолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, изохинолинил, хинолинил, фталазинил, нафтилпиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, карболинил, фенантридинил, акридинил, фенантролинил, изотиазолил, феназинил, изоксазолил, феноксазинил, фенотиазинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, фталимидил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофенил, тиазолил, тиазолидинил, тиофенил, бензо[b]тиофенил, морфолинил, тиоморфолинил (также называемый тиаморфолинилом), 1,1-диоксотiomорфолинил, пиперидинил, пирролидинил и тетрагидрофуранил.

«Оксо» относится к атому ( $=O$ ) или ( $O$ ).

Термины «необязательный» или «необязательно», применяемые по всему тексту описания, означают, что последующее описанное событие или обстоятельство может произойти, но не обязательно происходит, и что описание включает случаи, при которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, при которых оно не происходит.

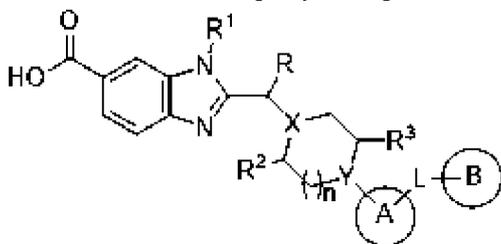
Например, «атом азота является необязательно окисленным с получением N-оксидного (N→O) фрагмента» означает, что атом азота может быть окисленным, но это не обязательно, и описание включает ситуации, когда атом азота является не окисленным, и ситуации, когда атом азота является окисленным.

«Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для этой группы, в которой заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенная группа содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенная группа содержит от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 2 до 5 заместителей. В одном варианте осуществления необязательно замещенная группа является незамещенной.

Предполагается, что необязательно замещенный фрагмент может быть замещен более чем пятью заместителями, если позволяет число валентностей в фрагменте, доступных для замещения. Например, пропильная группа может быть замещена семью атомами галогена с получением пергалогенпропильной группы. Заместители могут быть одинаковыми или разными.

#### Соединения

В одном аспекте предусмотрено соединение формулы (I),



(I),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где:

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> представляет собой водород, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

n равняется 0 или 1;

R представляет собой водород;

R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, или

$R^1$ , взятый вместе с R и промежуточными атомами, образует кольцо C, при этом кольцо C представляет собой 5-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом;

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород, оксо или  $C_1$ - $C_6$ алкил, где, если Y представляет собой  $CR^4$ , то  $R^3$  и  $R^4$ , необязательно взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил;

кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH;

L представляет собой связь, -O-,  $C_1$ - $C_6$ алкилен, \*-O- $C_1$ - $C_6$ алкилен-\*\*, \*- $C_1$ - $C_6$ алкилен-O-\*\* или \*-NR<sup>6</sup>- $C_1$ - $C_6$ алкилен-\*\*, где

\* означает точку присоединения к кольцу A, и \*\* означает точку присоединения к кольцу B,

если L представляет собой \*-O- $C_1$ - $C_6$ алкилен-\*\*, то  $C_1$ - $C_6$ алкилен является необязательно замещенным с помощью  $R^L$ , где:

каждый  $R^L$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген, или два  $R^L$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл,

если L представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилен, то  $C_1$ - $C_6$ алкилен является необязательно замещенным с помощью  $R^{L1}$ , где:

каждый  $R^{L1}$  независимо представляет собой галоген, OH или  $C_1$ - $C_6$ алкил; или два  $R^{L1}$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл; и

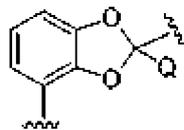
$R^6$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил; и

кольцо B представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил,  $C_6$ - $C_{14}$ арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила,

при условии, что

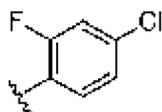
если  $R^1$  представляет собой - $C_1$ - $C_6$ алкилен- $R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкилом, Y представляет собой N или CH, n равняется 1,  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил, кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и CN, и L представляет собой \*-OCH<sub>2</sub>\*\*, то кольцо B не представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

если  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом, Y представляет собой N или CH, n равняется 1,  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород или  $C_1-C_6$ алкил, кольцо A представляет собой



, где Q представляет собой H или  $CH_3$ , и L представляет собой связь, то кольцо B не представляет собой ни фенил, ни пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и  $C_1-C_6$ алкила; и

если  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 4-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом, X представляет собой N, Y представляет собой N или CH, n равняется 1, и  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой независимо водород или оксо, то кольцо B не



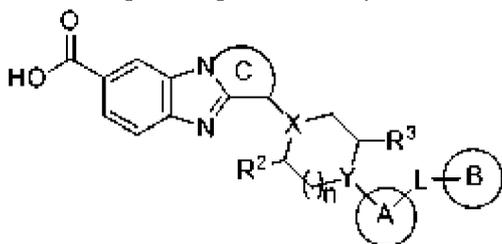
представляет собой . В некоторых таких вариантах осуществления формулы (I) кольцо B представляет собой  $C_3-C_{10}$ циклоалкил,  $C_6-C_{14}$ арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1-C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых таких вариантах осуществления формулы (I), включая формулы (II), (V), (Va), (Vb), (Vb-1), (I'), (I'') и (VI), если L представляет собой  $*-O-C_1-C_6$ алкилен- $*$ ,  $C_1-C_6$ алкилен является необязательно замещенным с помощью  $R^L$ , где каждый  $R^L$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, или два  $R^L$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл. В некоторых таких вариантах осуществления формулы (I), если L представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен,  $C_1-C_6$ алкилен является незамещенным.

В описаниях в данном документе подразумевается, что каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект фрагмента/переменной может быть объединен с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом других фрагментов/переменных таким же образом, как если бы каждая комбинация описаний была конкретно и отдельно перечислена. Например, каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект, предусмотренные в данном документе в отношении  $R^1$  формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариацией, вариантом

осуществления или аспектом кольца А таким же образом, как если бы каждая комбинация была конкретно и отдельно перечислена.

Также предполагается, что условия, предусмотренные в данном документе, могут применяться к каждому варианту осуществления соединений формул (I) - (IV), описанных в данном документе, если только любое из них применимо.

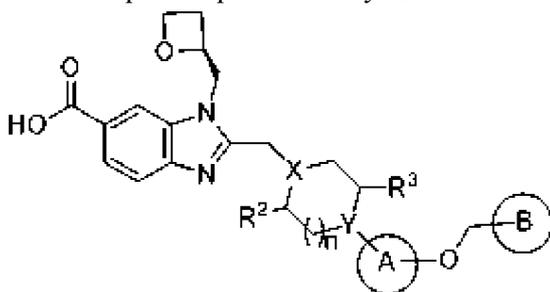
В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (II),



(II),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероциклический, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, и X, Y, n,  $R^2$ ,  $R^3$ , кольцо А, кольцо В и L являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (III),



(III),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где X, Y, n,  $R^2$ ,  $R^3$ , кольцо А и кольцо В являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I), причем с условиями, если это применимо. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N, и Y представляет собой  $CR^4$ . В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) X представляет собой N, Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; и n,  $R^2$ , кольцо А и кольцо В являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил; кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил; и X, n,  $R^2$  и кольцо А являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного  $R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с атомами углерода, к

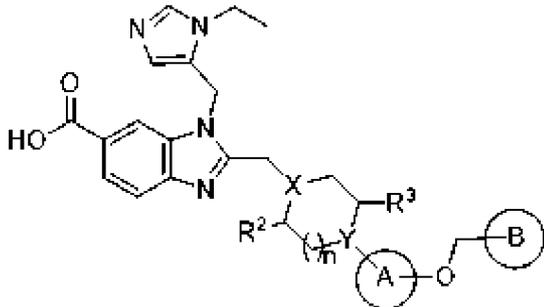
которым они присоединены, образуют  $C_3$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо A представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного X представляет собой N, n равняется 1, и  $R^2$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) X представляет собой N; Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^4$  представляет собой H; и n,  $R^2$ ,  $R^3$ , кольцо A и кольцо B являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) X представляет собой N; Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^4$  представляет собой H; кольцо B представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и n,  $R^2$ ,  $R^3$  и кольцо A являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) X представляет собой N; Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^4$  представляет собой H; кольцо B представляет собой 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и n,  $R^2$ ,  $R^3$  и кольцо A являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) X представляет собой N; Y представляет собой  $CR^4$ ;  $R^4$  представляет собой H; n равняется 1; каждый из  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой H; кольцо A представляет собой пиридил; кольцо B представляет собой 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый из X и Y представляет собой N; кольцо B представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и n,  $R^2$ ,  $R^3$  и кольцо A являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый из X и Y представляет собой N; кольцо B представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; n

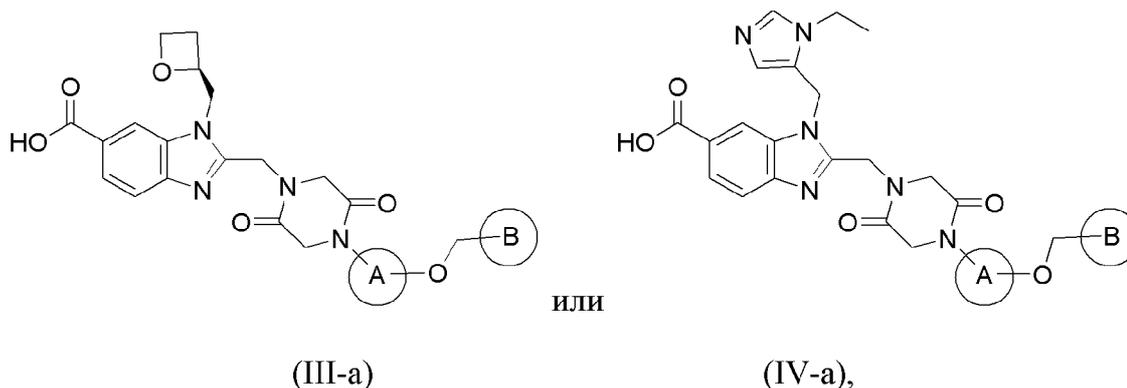
равняется 1; каждый из  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой H; и кольцо А является таким, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый из X и Y представляет собой N; кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; n равняется 1; каждый из  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой H; и кольцо А является таким, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (III) каждый из X и Y представляет собой N; кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; n равняется 1; каждый из  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой H; и кольцо А представляет собой пиразолил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (IV),



(IV),

или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где X, Y, n,  $R^2$ ,  $R^3$ , кольцо А и кольцо В являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I), причем с условиями, если это применимо. В некоторых вариантах осуществления формулы (III) или (IV) X и Y одновременно представляют собой N, n равняется 1,  $R^2$  и  $R^3$  одновременно представляют собой оксо, и соединение представлено формулой (III-a) или (IV-a),



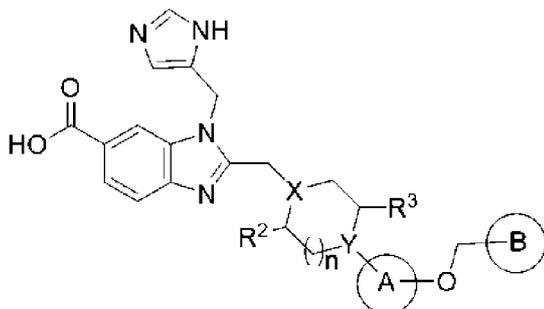
(III-a)

(IV-a),



В некоторых вариантах осуществления формулы (III) или (IV) X представляет собой N, Y представляет собой CH, n равняется 1, каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой водород, кольцо A представляет собой пиридинил, и кольцо B представляет собой 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

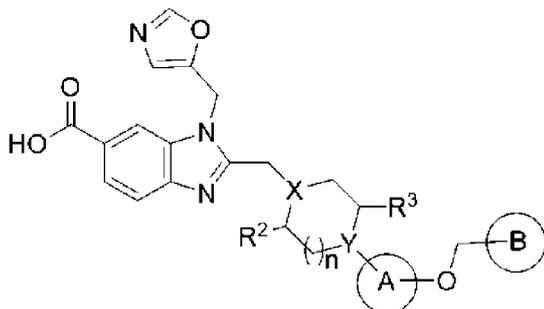
В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (IV'),



(IV'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где X, Y, n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, кольцо A и кольцо B являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I), причем с условиями, если это применимо.

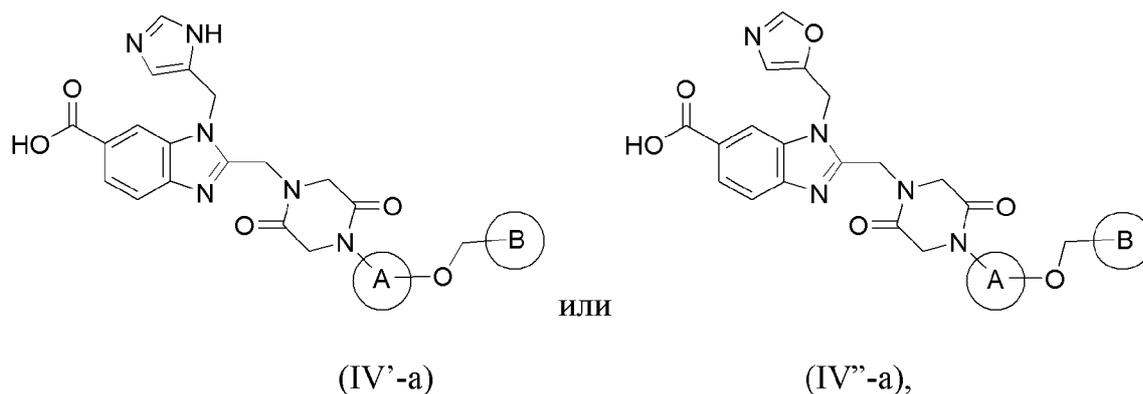
В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (IV''),



(IV''),

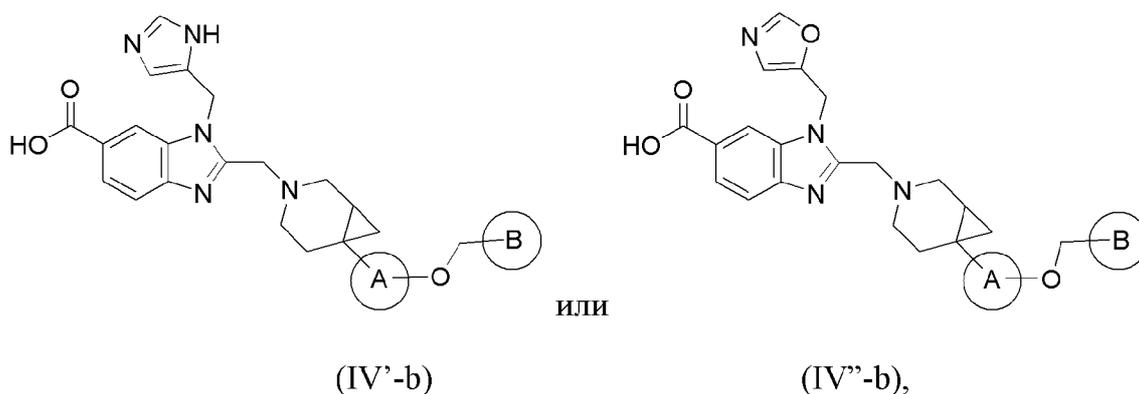
или его фармацевтически приемлемая соль, где X, Y, n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, кольцо A и кольцо B являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I), причем с условиями, если это применимо.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IV') или (IV'') X и Y одновременно представляют собой N, n равняется 1, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одновременно представляют собой оксо, и соединение представлено формулой (IV'-a) или (IV''-a),



или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо А и кольцо В являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В конкретных вариантах осуществления формулы (III-a) или (IV-a) кольцо А представляет собой пиридинил.

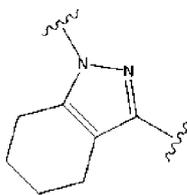
В некоторых вариантах осуществления формулы (IV') или (IV'') X представляет собой N, Y представляет собой CR<sup>4</sup>, n равняется 1, R<sup>2</sup> представляет собой H, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, и соединение представлено формулой (IV'-b) или (IV''-b),



или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо А и кольцо В являются такими, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пиридинил. В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пирозолил. В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пиридинил, и кольцо В является таким, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пирозолил, и кольцо В является таким, как подробно описано в данном документе для формулы (I). В конкретных вариантах осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пиридинил, и кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В конкретных вариантах

осуществления формулы (IV'-b) или (IV''-b) кольцо А представляет собой пиразолил, и кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил.

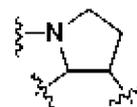
В некоторых вариантах осуществления формулы (IV') или (IV'') Х представляет собой N, Y представляет собой CH, n равняется 1, каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляет собой



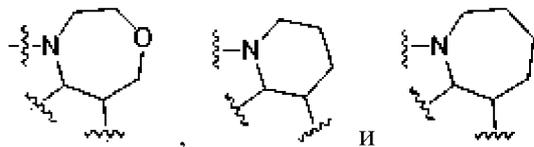
водород, и кольцо А представляет собой

В некоторых вариантах осуществления формулы (IV') или (IV'') Х представляет собой N, Y представляет собой CH, n равняется 1, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одновременно представляют собой водород, кольцо А представляет собой пиридинил, и кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV), если применимо) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>. В другом варианте осуществления R<sup>1</sup>, взятый вместе с R и промежуточными атомами, образует кольцо С, при этом кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. Иллюстративное кольцо С включает без ограничения

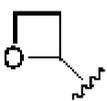
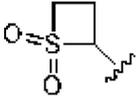


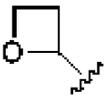
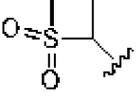
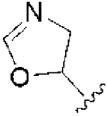
, каждое из которых независимо необязательно замещено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

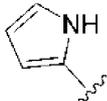
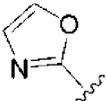
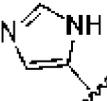
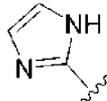
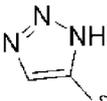
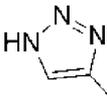
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV), если применимо) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. Например, R<sup>5</sup>

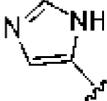


представляет собой или , каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup>

представляет собой  или , каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup>

представляет собой ,  или , каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой пирролил, оксазолил, имидазолил или триазолил. В некоторых

вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой , , , ,  или , каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В

некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой , который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных X представляет собой N. В других вариантах осуществления X представляет собой CH.

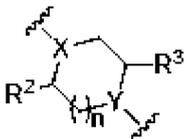
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных n равняется 0. В других вариантах осуществления n равняется 1.

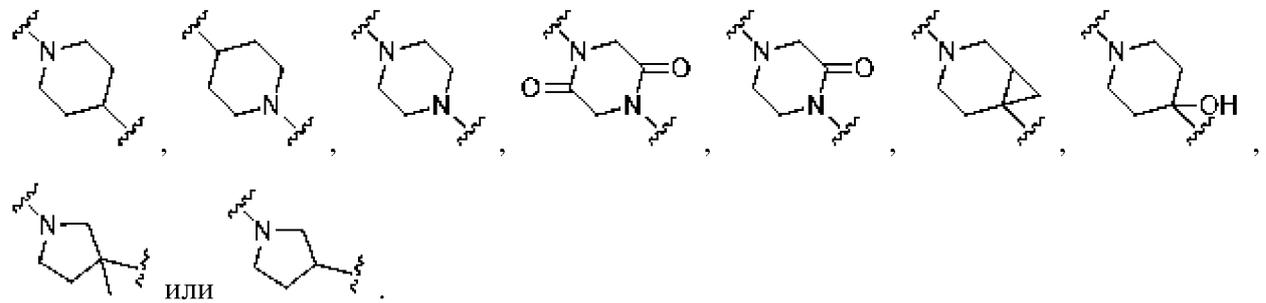
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных Y представляет собой N. В других вариантах осуществления Y представляет собой CR<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> представляет собой водород, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В других вариантах осуществления Y представляет собой CR<sup>4</sup>, а R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, необязательно взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. Например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил может представлять собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически

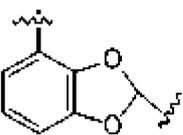
приемлемой соли любого из вышеуказанных  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой водород, оксо или  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой метил.

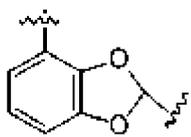
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически

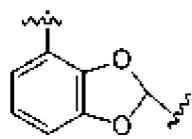
приемлемой соли любого из вышеуказанных фрагмент  представляет собой

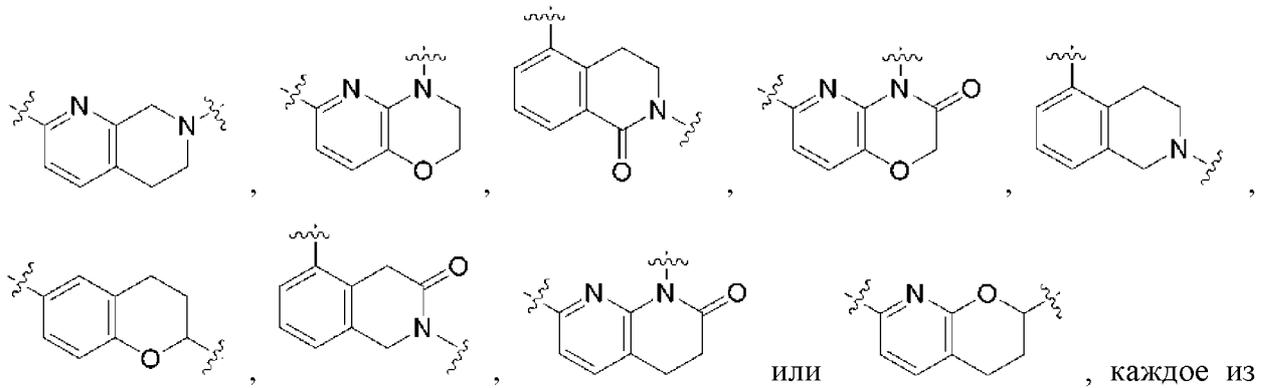
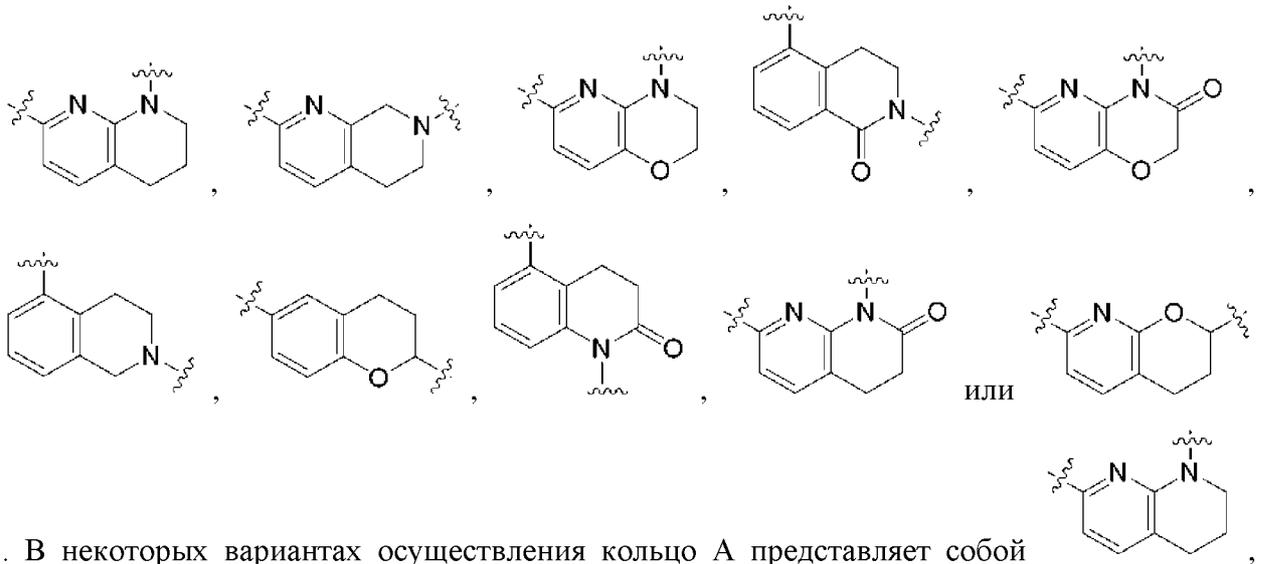


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH. Например,

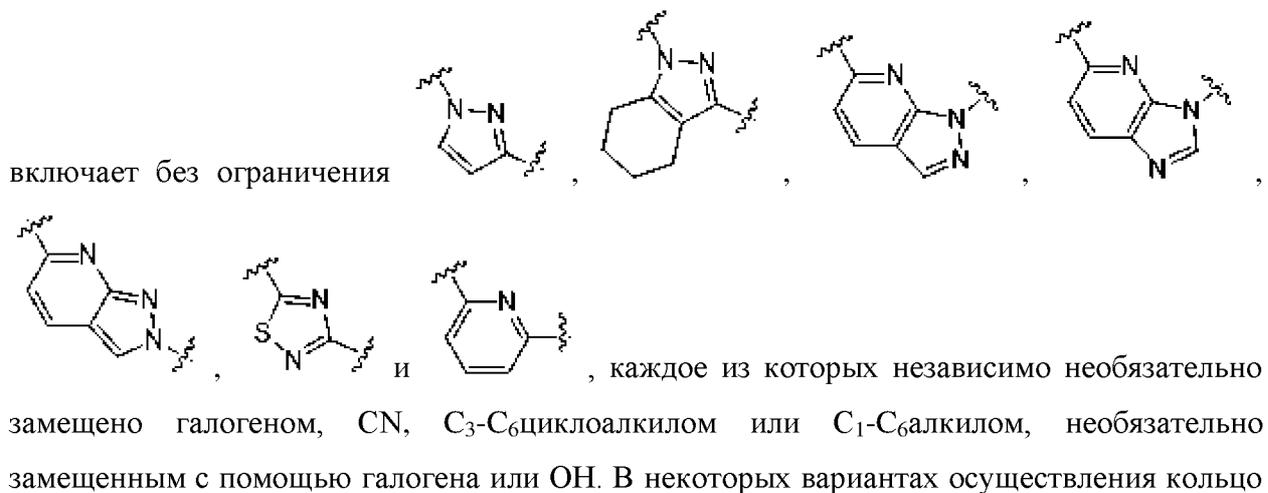
кольцо А может представлять собой , которое необязательно замещено галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой , которое необязательно замещено галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или

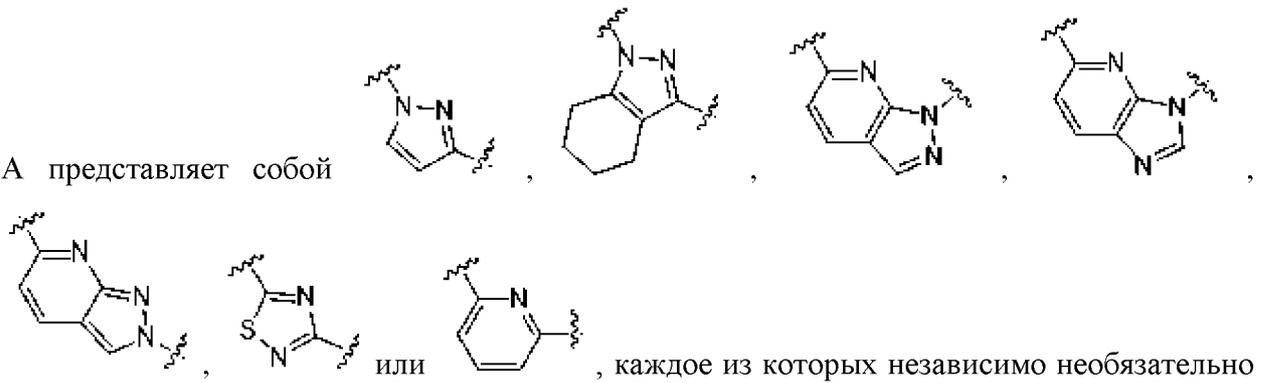
ОН. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой ,



которых обязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, обязательно замещенным с помощью галогена или ОН. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероарил, который обязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкилом, обязательно замещенным с помощью галогена или ОН. Иллюстративное кольцо А

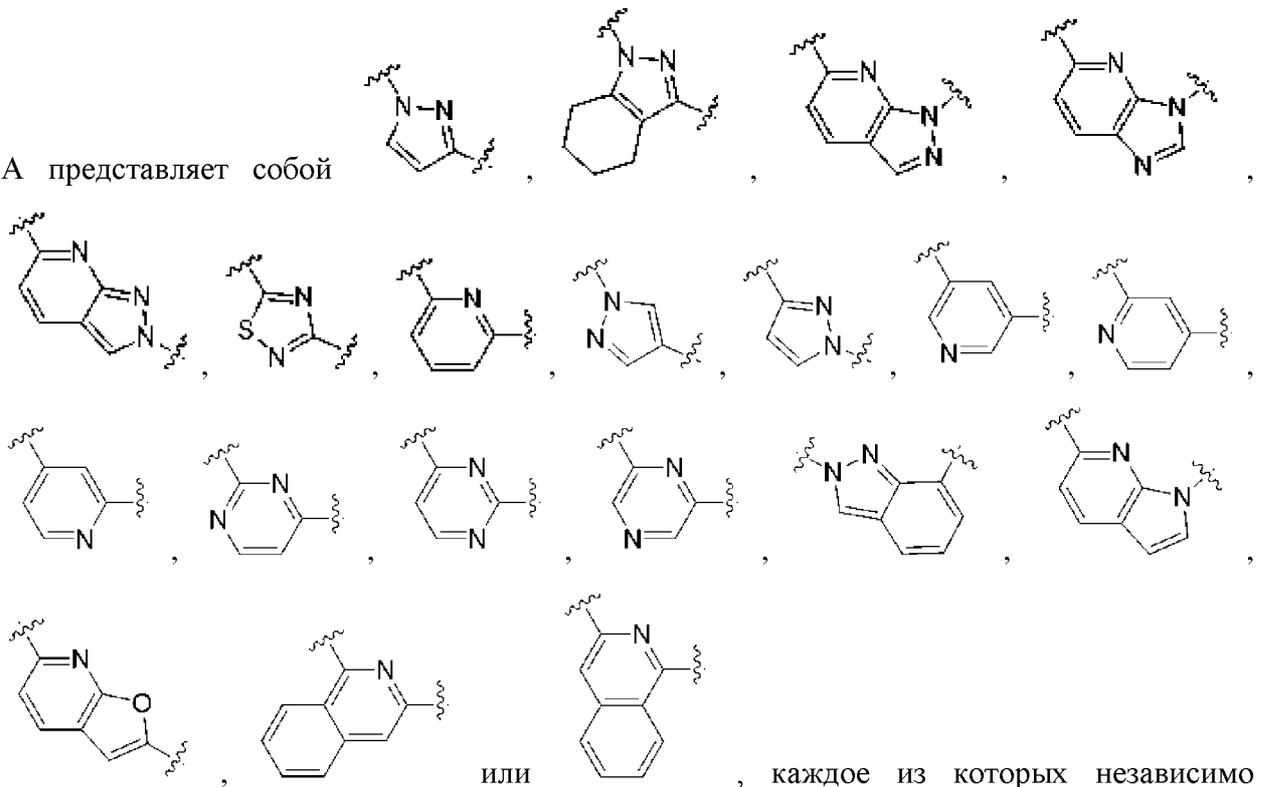


А представляет собой



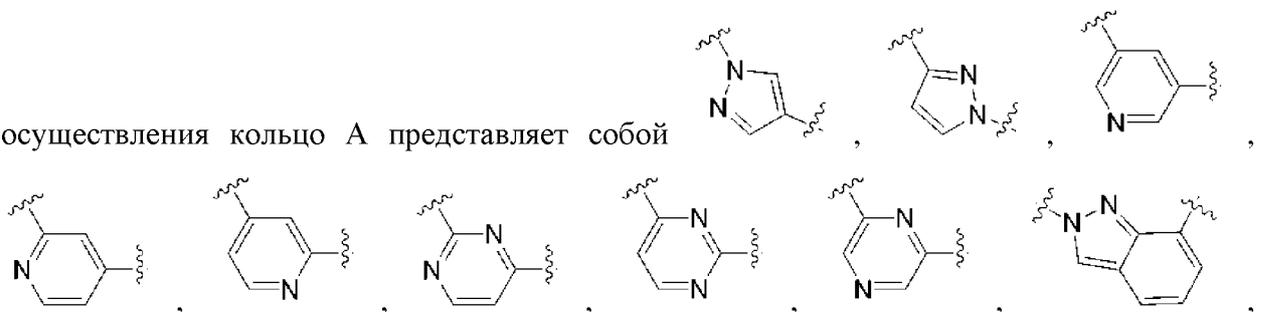
каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH. В некоторых вариантах осуществления кольцо

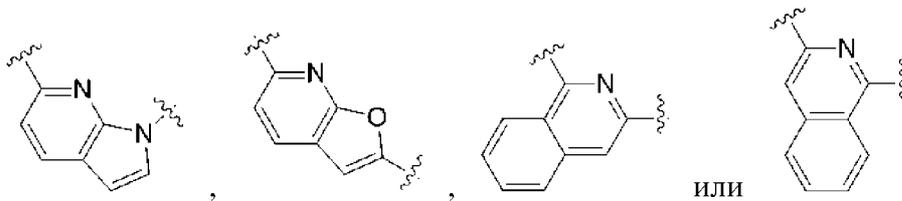
А представляет собой



каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

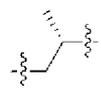




, , или , каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV), если применимо) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где L представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>, при этом каждый R<sup>L1</sup> независимо представляет собой галоген, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, или два R<sup>L1</sup>, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>, при этом каждый R<sup>L1</sup> независимо представляет собой галоген, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный C<sub>2</sub>алкилен. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C<sub>2</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>, при этом каждый R<sup>L1</sup> независимо представляет собой галоген, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых таких вариантах

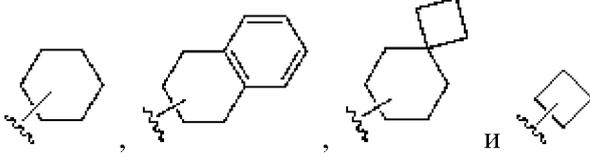
осуществления L представляет собой или

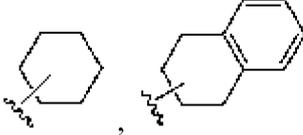


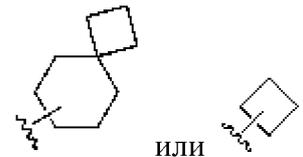
. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А, и \*\* представляет собой точку присоединения к кольцу В. Например, L может представлять собой \*-OCH<sub>2</sub>-\*\*. В некоторых вариантах осуществления, если L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен является замещенным с помощью R<sup>L</sup>, при этом каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген, или два R<sup>L</sup>, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления, если L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен является замещенным с помощью R<sup>L</sup>, при этом

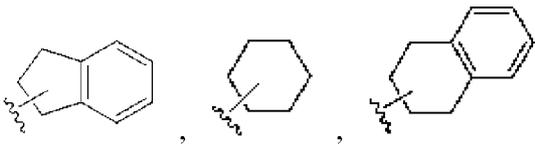
каждый  $R^L$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, или два  $R^L$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил. В качестве конкретного примера, если L представляет собой  $^*OC(RL)_2^{**}$ , два RL могут быть взяты вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой  $^*C_1$ - $C_6$ алкилен- $O^{**}$ . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой  $^*NR^6$ - $C_1$ - $C_6$ алкилен- $^{**}$ , где  $R^6$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

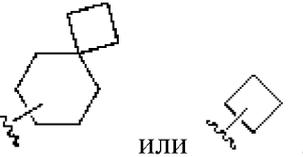
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. Иллюстративный  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил включает без

ограничения , каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В

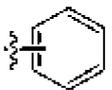
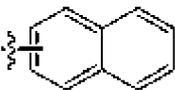
некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой ,

, или , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах

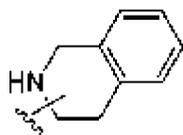
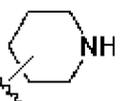
осуществления кольцо В представляет собой ,

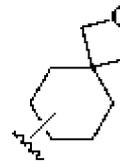
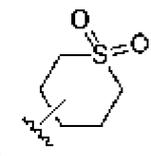
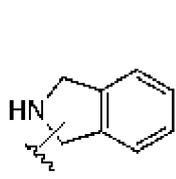
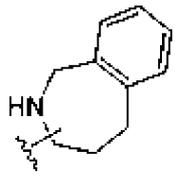
, или , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,

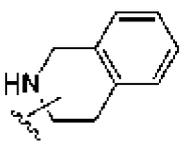
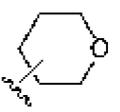
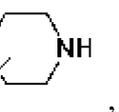
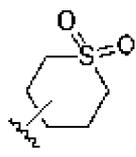
оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. Например, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил

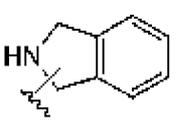
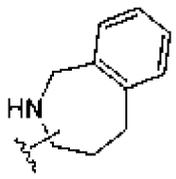
может представлять собой  или , каждый из которых независимо

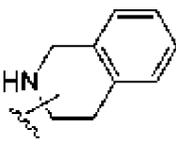
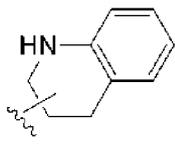
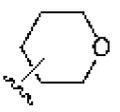
необязательно замещен одним - тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. Иллюстративный 4-12-членный

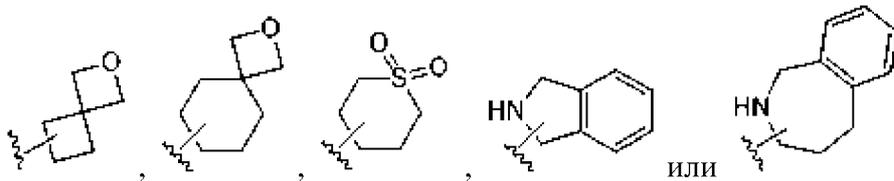
гетероцикл включает без ограничения , , , ,

, , , ,  и , каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой

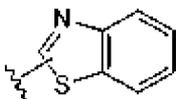
, , , , , , ,

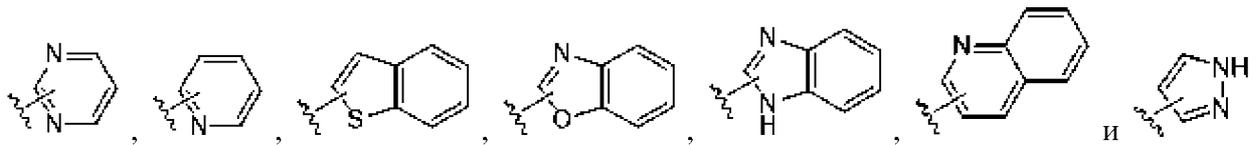
 или . В некоторых вариантах осуществления кольцо В

представляет собой , , , , , ,

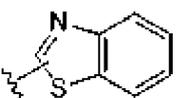
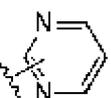
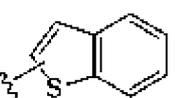
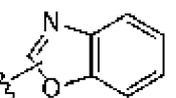


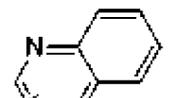
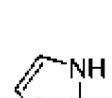
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

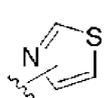
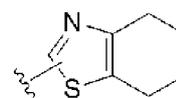
Иллюстративный 5-12-членный гетероарил включает без ограничения ,

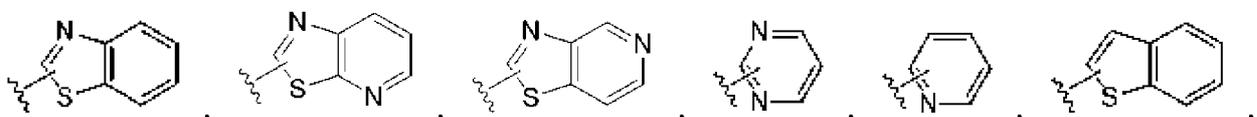


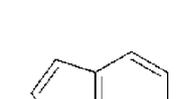
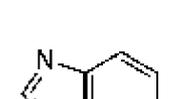
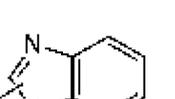
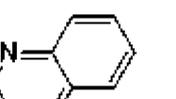
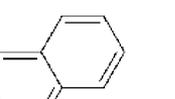
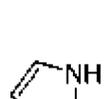
, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В

представляет собой , , , , ,

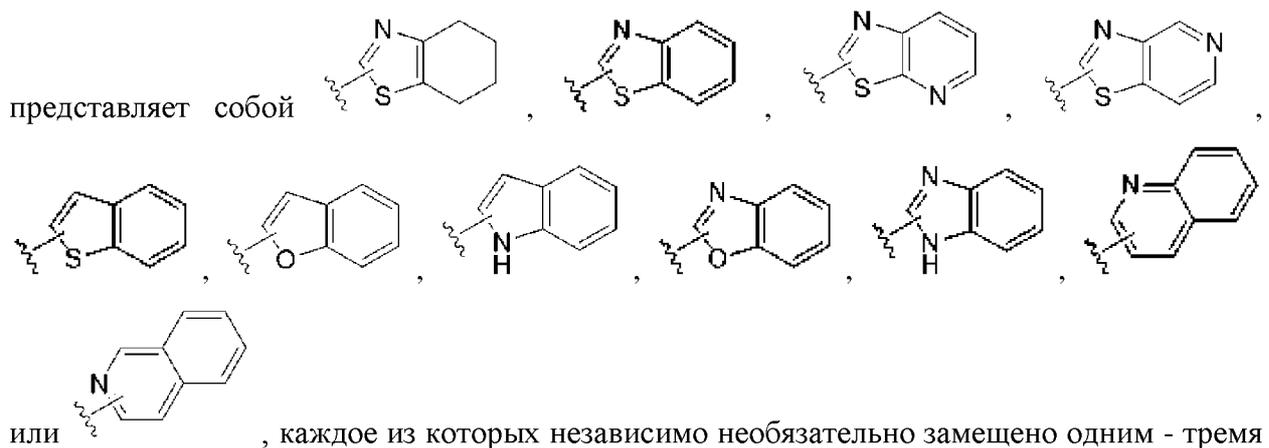
,  и , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых

вариантах осуществления кольцо В представляет собой , ,



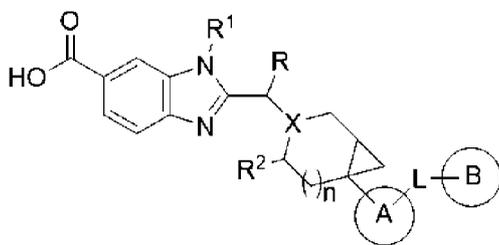
, , , ,  или ,

каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В



, каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

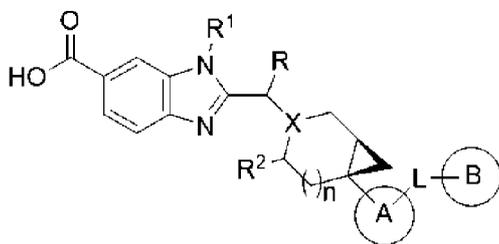
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) предусмотрено соединение формулы (V),



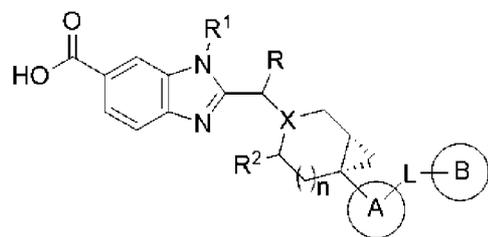
(V),

или его фармацевтически приемлемая соль, где X, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, кольцо A, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления формулы (V) кольцо B представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (V) соединение представлено формулой (Va) или (Vb),



(Va)



(Vb),

или его фармацевтически приемлемой солью, где X, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, кольцо A, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления формулы (Va) или (Vb) кольцо B представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо

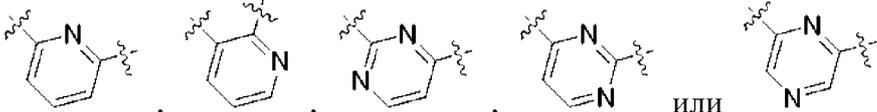
выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, и R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, кольцо A, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R, R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, кольцо A, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В других таких вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, предпочтительно, где R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

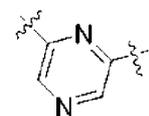
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 9-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных R<sup>5</sup> представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых

таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН. В некоторых таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН. В некоторых таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил, такой

как . В некоторых таких

вариантах осуществления кольцо А представляет собой  или



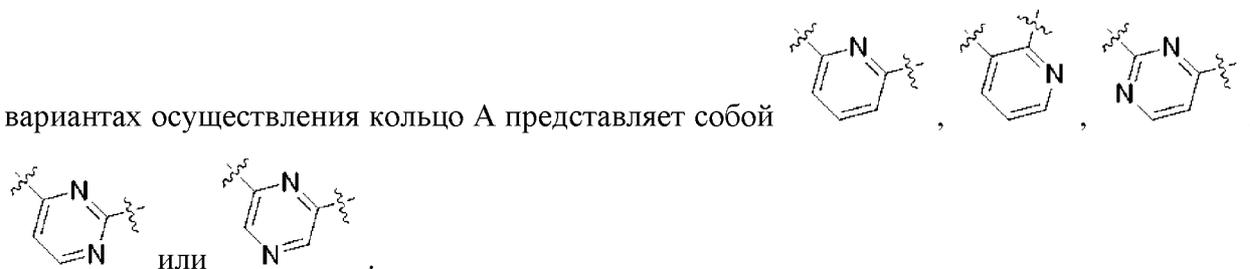
. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных R<sup>5</sup> представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, кольцо А представляет собой 9-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb), X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, кольцо А представляет собой 9-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и R, R<sup>2</sup>, L и кольцо B являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH. В некоторых таких

вариантах осуществления кольцо A представляет собой



В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо B представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо A и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо B необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

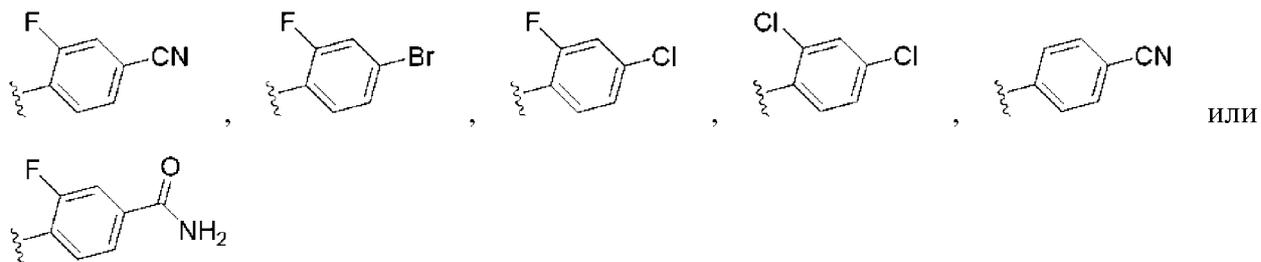
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет

собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклобутил, циклогексил или тетрагидронафталин, каждый из которых необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой  $C_6$ - $C_{14}$ арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb), X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой  $C_6$ - $C_{14}$ арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил или нафталин, каждый из которых необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых таких вариантах осуществления кольцо В представляет собой

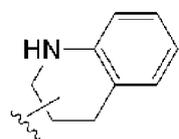


В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 4-5-членный гетероциклил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 9-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких

вариантах осуществления кольцо В представляет собой

или



, каждое из которых необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет

собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

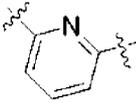
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 4-5-членный гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой 9-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

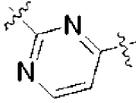
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

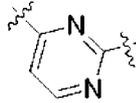
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет

собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом, кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$ , кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и  $R$ ,  $R^2$  и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких

вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В других таких

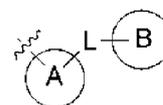
вариантах осуществления кольцо А представляет собой . Еще в других таких

вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых

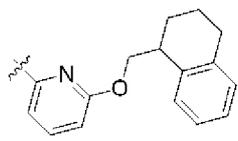
вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой  $-O-C_1-C_6$ алкилен- $^{**}$ ; кольцо В представляет собой  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и R и  $R^2$  являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет

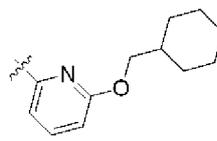
собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*. Например, в некоторых вариантах осуществления



представляет собой



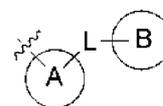
, или



, или подобное, что

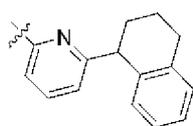
необязательно замещено, как описано в данном документе для кольца А, L и кольца В. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН; L представляет собой связь; кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как

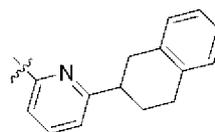


описано для формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления

представляет собой



, или

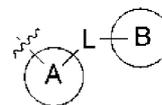


, или подобное, что

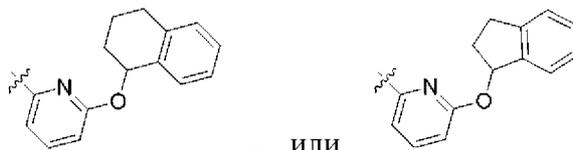
необязательно замещено, как описано в данном документе для кольца А и кольца В. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью

галогена или OH; L представляет собой -O-; кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как



описано для формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления

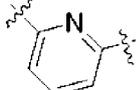


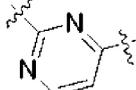
представляет собой , или , или подобное, что необязательно замещено, как описано в данном документе для кольца А и кольца В. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

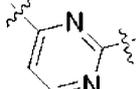
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup>

представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ,  $\text{R}^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкилом или  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; кольцо В представляет собой  $\text{C}_6$ арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  и фенила; и  $\text{R}$ ,  $\text{R}^2$  и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах

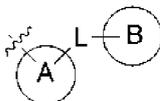
осуществления кольцо А представляет собой . В других таких вариантах

осуществления кольцо А представляет собой . Еще в других таких вариантах

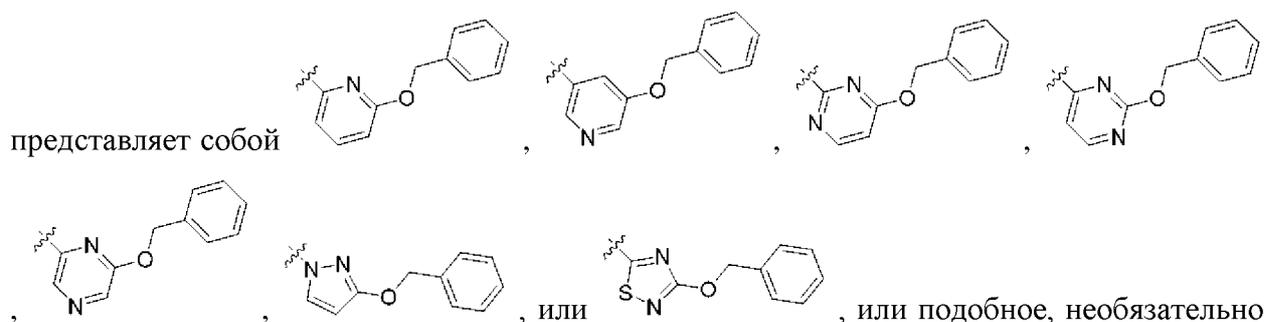
осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1,  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ ,  $\text{R}^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкилом.

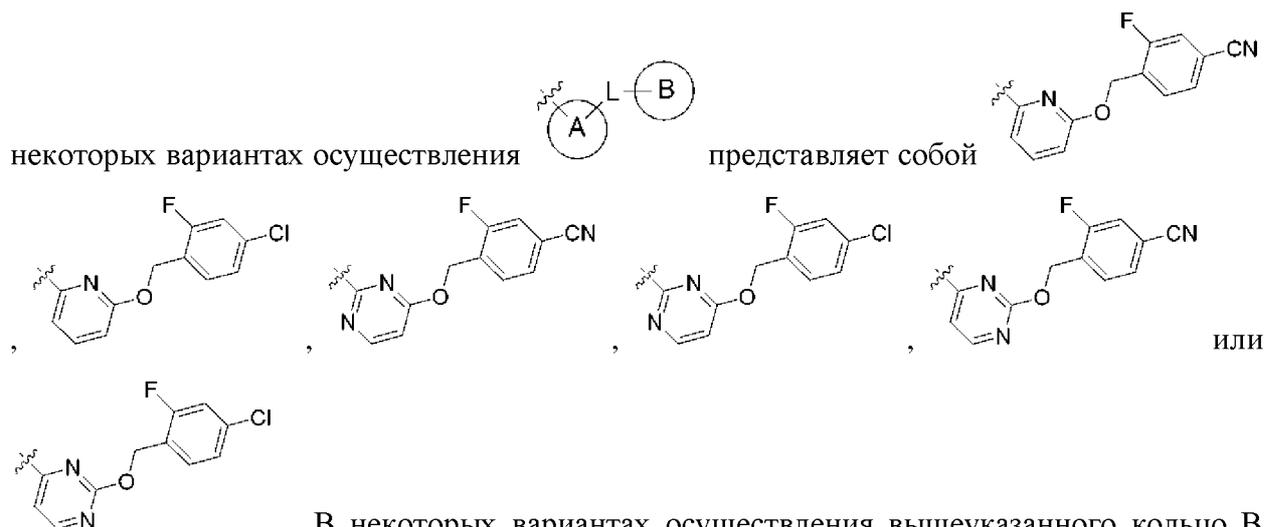
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $\text{C}_3-\text{C}_6$ циклоалкилом или  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой  $^*-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкилен- $^{**}$ ; кольцо В представляет собой  $\text{C}_6$ арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  и фенила; и R и  $\text{R}^2$  являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет

собой  $^*-\text{O}-\text{CH}_2-^{**}$ . Например, в некоторых вариантах осуществления 

представляет собой



некоторых вариантах осуществления

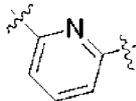


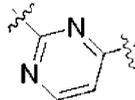
. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1-C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ алкилом.

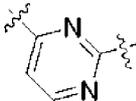
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3-C_6$ циклоалкилом или  $C_1-C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой связь; кольцо В представляет собой  $C_6$ арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1-C_6$ алкила,  $C_1-C_6$ галогеналкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила; и R и  $R^2$  являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В представляет собой  $C_3-C_{10}$ циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо,  $C_1-C_6$ алкила,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$  и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1,  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ,  $R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный  $C_1-C_6$ алкилом.

[0001] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой -O-; кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0002] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В

некоторых таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В

других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . Еще в

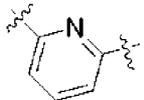
других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В

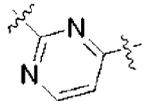
некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

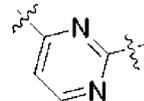
[0003] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В

некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо В представляет собой 9-12-членный гетероциклический, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0004] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; Кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероциклический, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В

некоторых таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В

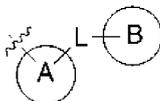
других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . Еще в

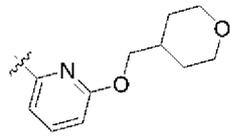
других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

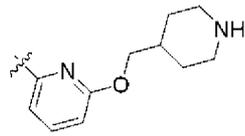
[0005] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*; кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероциклический, который необязательно замещен одним -

тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*. Например, в некоторых вариантах

осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb)  представляет собой



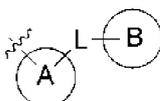
, или

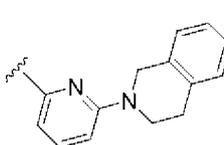
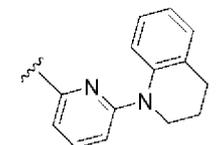
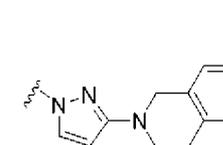


, или подобное, необязательно замещенные, как

описано в данном документе для кольца A и кольца B. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо B необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0006] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой связь; кольцо B представляет собой 9-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как

описано для формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления 

представляет собой , , или , или

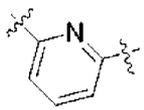
подобное, необязательно замещенные, как описано в данном документе для кольца A и кольца B. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо B необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет

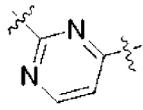
собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

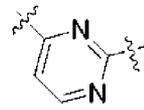
[0007] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой -O-; кольцо B представляет собой 9-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо B необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0008] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо B представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо A и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо B представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup>, кольцо A и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо B необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0009] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; кольцо B представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В

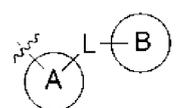
некоторых таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В

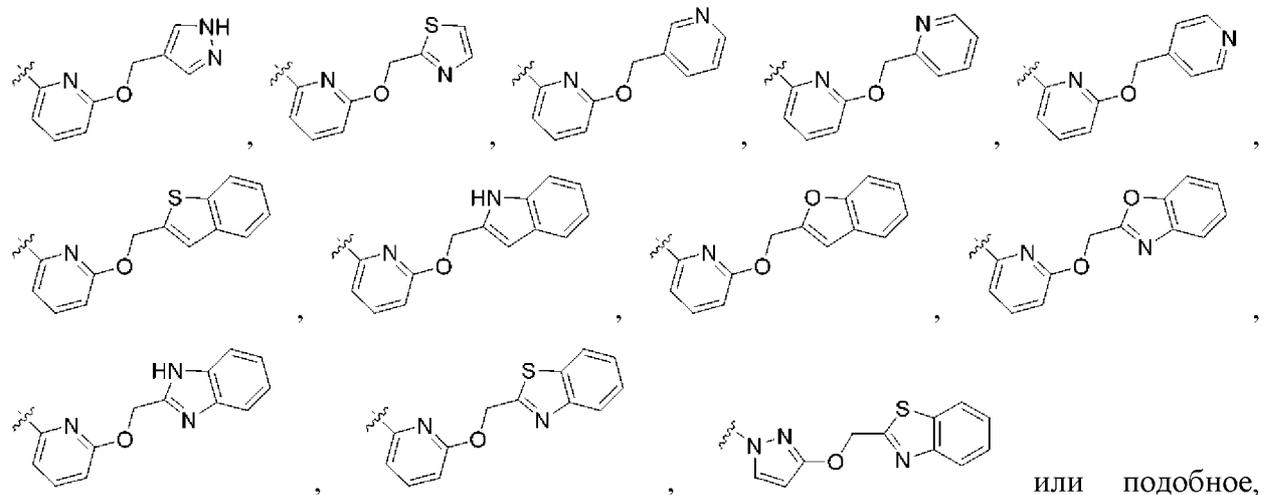
других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . Еще в

других таких вариантах осуществления кольцо А представляет собой  . В

некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В обязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0010] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который обязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, обязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*; кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который обязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\* . Например, в некоторых вариантах

осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb)  представляет собой



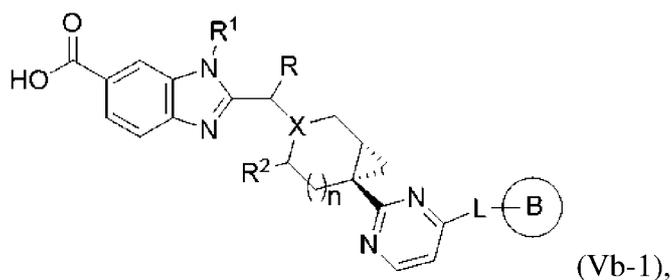
или подобное, обязательно замещенное, как описано в данном документе для кольца А, L и кольца В.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В обязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0011] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который обязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, обязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой связь; кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который обязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В обязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0012] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (V), (Va) или (Vb) кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который обязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, обязательно замещенным с помощью галогена или OH; L представляет собой -O-; кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который обязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R и R<sup>2</sup> являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного кольцо В обязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, обязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0013] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) соединение представлено формулой (Vb-1),



или его фармацевтически приемлемой солью, где X, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления формулы (Vb-1) кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

[0014] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, и R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R, R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, L и кольцо В являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В других таких вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, при этом предпочтительно, если R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0015] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0016] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В

других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0017] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0018] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0019] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

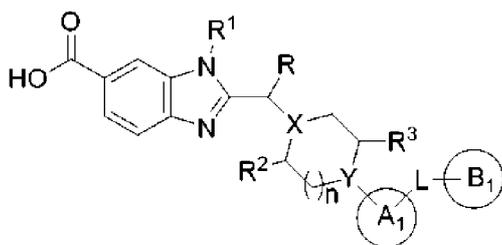
[0020] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В

других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0021] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0022] В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb-1) X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; и R, R<sup>2</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I). В некоторых таких вариантах осуществления L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, при этом предпочтительно, если L представляет собой \*-O-CH<sub>2</sub>-\*\*. В других таких вариантах осуществления L представляет собой связь. В других таких вариантах осуществления L представляет собой -O-.

[0023] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (I'),



(I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X, Y, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I);

кольцо A<sub>1</sub> представляет собой 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH; и

кольцо B<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В

некоторых таких вариантах осуществления формулы (I') кольцо В<sub>1</sub> представляет собой С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -СОСН<sub>3</sub>, -СОНН<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и фенила.

[0024] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N, R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; Y, n, R, R<sup>5</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и L являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> и кольцо В<sub>1</sub> являются такими, как описано для формулы (I').

[0025] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N, R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила, -СОСН<sub>3</sub>, -СОНН<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -СОСН<sub>3</sub>, -СОНН<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0026] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой 4-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила, -СОСН<sub>3</sub>, -СОНН<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой 4-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -СОСН<sub>3</sub>, -СОНН<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0027] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -СН<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой 5-12-членный

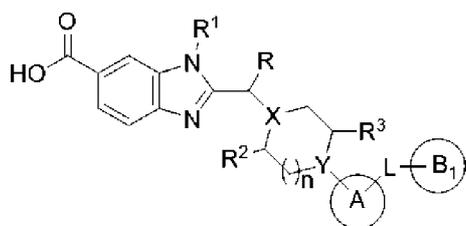
гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо B<sub>1</sub> представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0028] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо B<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо B<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0029] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо B<sub>1</sub> представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо B<sub>1</sub> представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо A<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0030] В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N; R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I'). В некоторых вариантах осуществления формулы (I') X представляет собой N, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; кольцо В<sub>1</sub> представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила; Y, n, R, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как описано для формулы (I); и кольцо А<sub>1</sub> является таким, как описано для формулы (I').

[0031] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (I''),



(I''),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

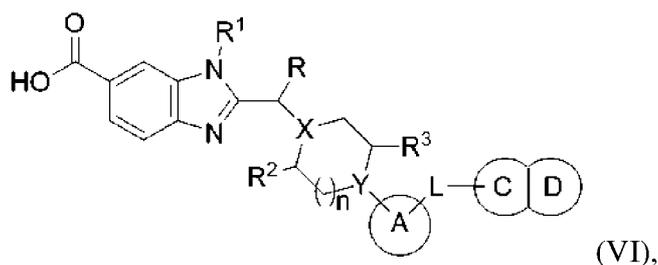
X, Y, n, R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I);

R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5a</sup>, где R<sup>5a</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом; и

кольцо В<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых таких вариантах осуществления формулы (I') кольцо В<sub>1</sub> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, 4-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

[0032] В некоторых вариантах осуществления формулы (I'') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (I'') X представляет собой N, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5a</sup>; Y, n, R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, кольцо А и L являются такими, как описано для формулы (I); и R<sup>5a</sup> и кольцо В<sub>1</sub> являются такими, как описано для формулы (I').

[0033] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X, Y, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, кольцо A и L являются такими, как описано для формулы (I);

 представляет собой сочлененную бициклическую кольцевую систему, содержащую сочлененные кольца, кольцо C и кольцо D, где

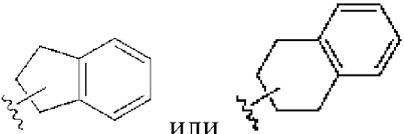
кольцо C представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил; и

кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>арил или 6-членный гетероарил;

при этом кольцо C и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо C и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

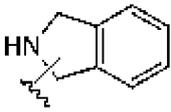
[0034] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>арил, и кольцо C представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, при этом кольцо C и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо C и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

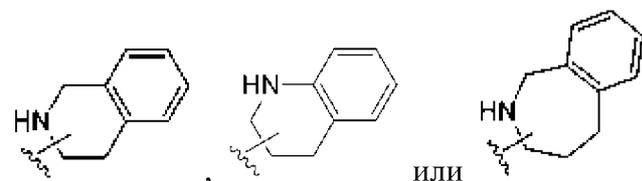
[0035] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>арил, и кольцо C представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых таких

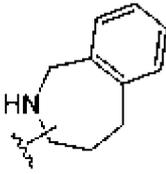
вариантах осуществления кольцо C и кольцо D образуют ,  
необязательно замещенные одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -

CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

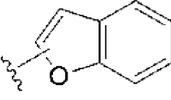
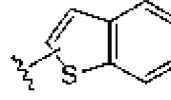
[0036] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>арил, и кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероцикл. В некоторых

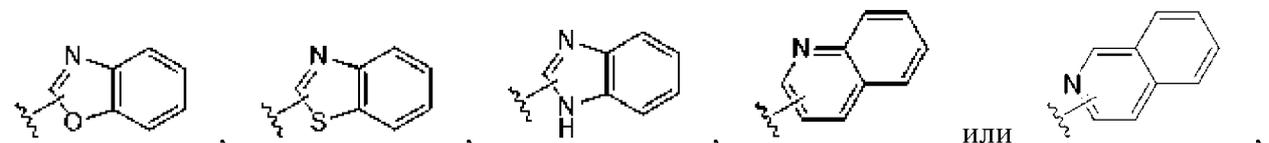
таких вариантах осуществления кольцо С и кольцо D образуют ,



или , необязательно замещенные одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0037] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>арил, и кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых таких

вариантах осуществления кольцо С и кольцо D образуют , ,



необязательно замещенные одним - тремя заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0038] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил, и кольцо С представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, при этом кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0039] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил, и кольцо С представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, при этом кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0040] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил, и кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероциклил, при этом кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -

COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

[0041] В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил, и кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо C и кольцо D представляют собой

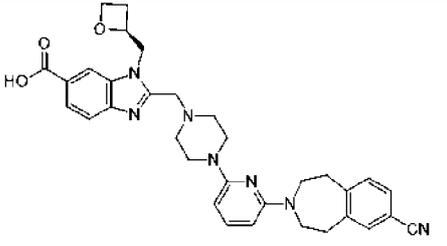
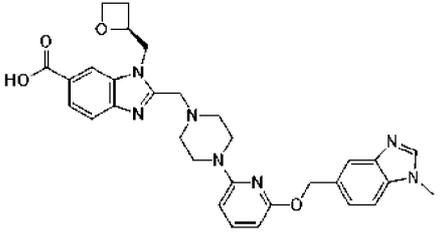
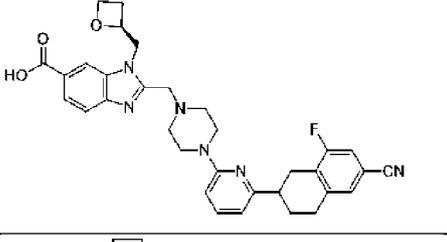
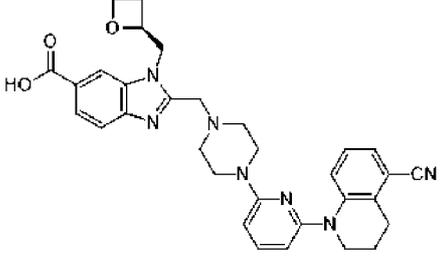
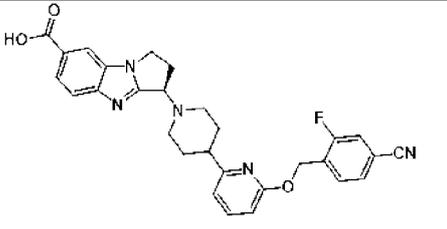
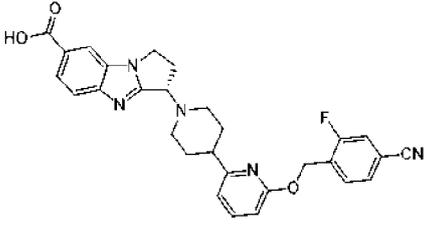
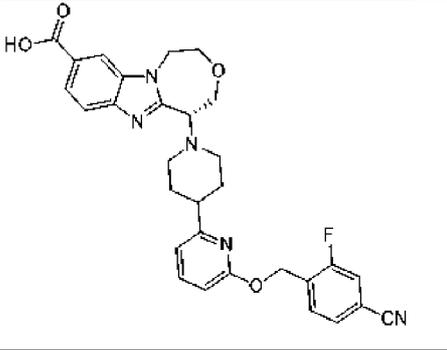


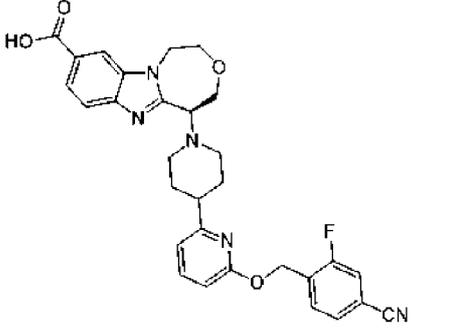
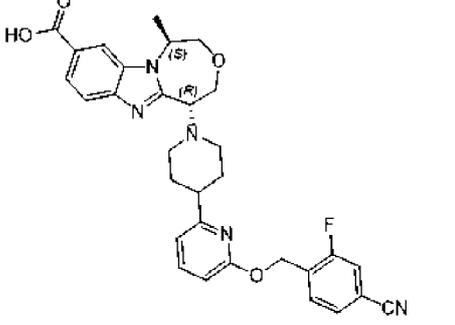
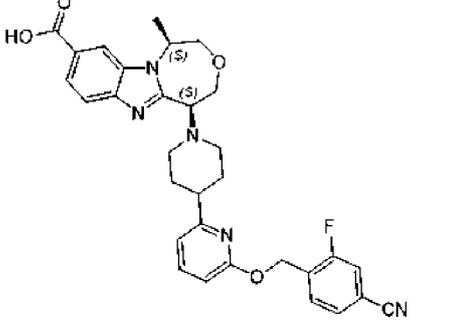
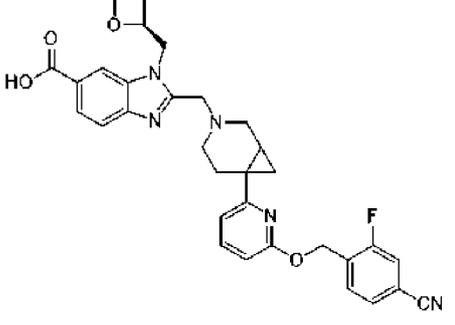
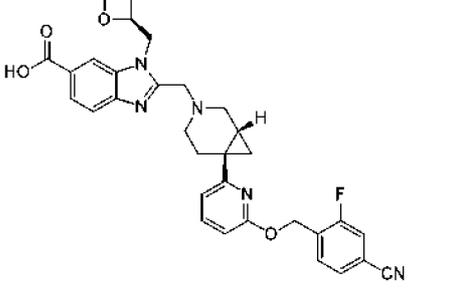
, необязательно замещенные одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных X представляет собой N, n равняется 1, R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

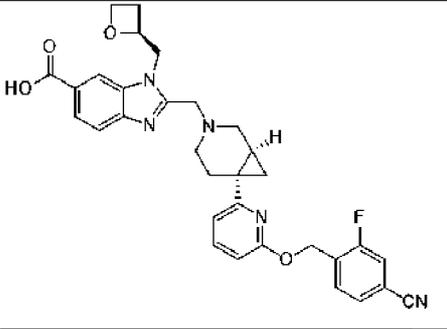
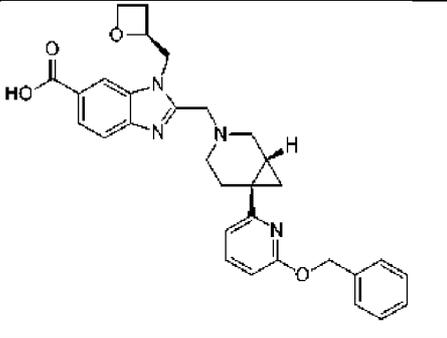
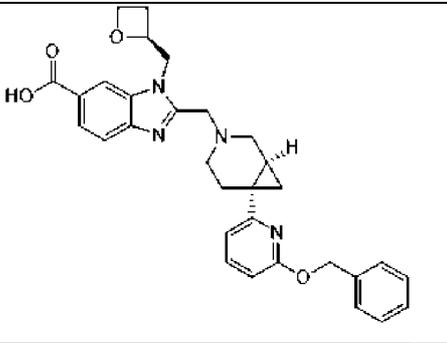
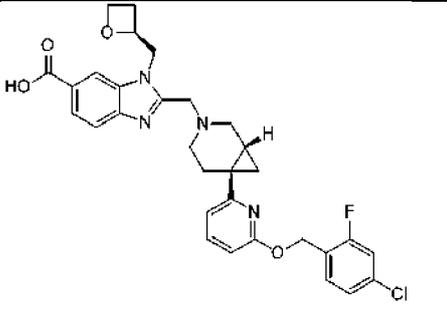
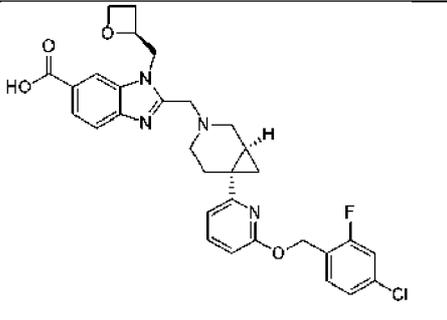
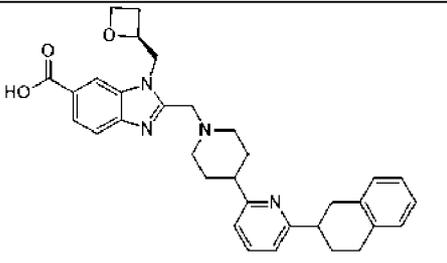
[0042] Иллюстративные соединения перечислены в таблице 1 ниже. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, которые выбраны из соединений под номерами 1-142 в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, которые выбраны из соединений под номерами 143-187 в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, которые выбраны из соединений под номерами 1-187 в таблице 1. Соединения были получены, как описано в примерах.

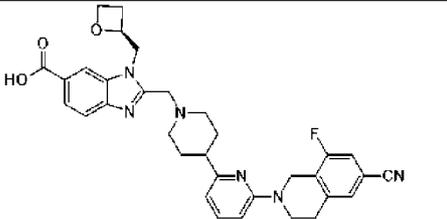
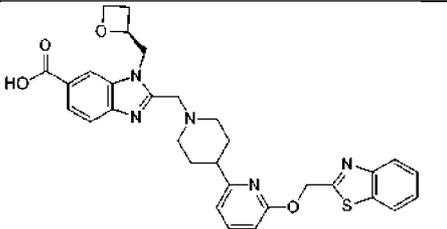
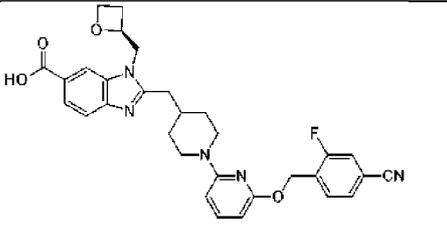
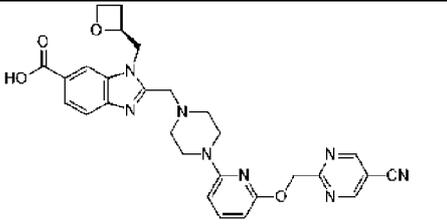
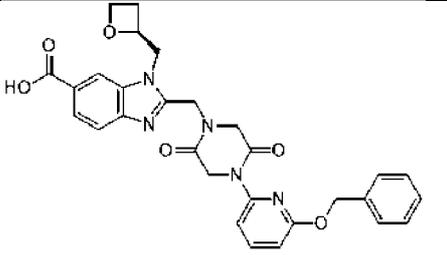
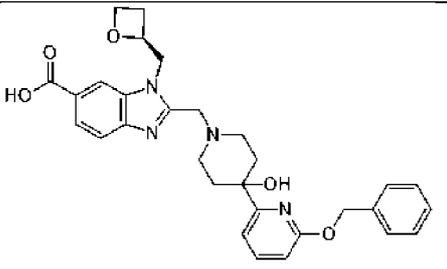
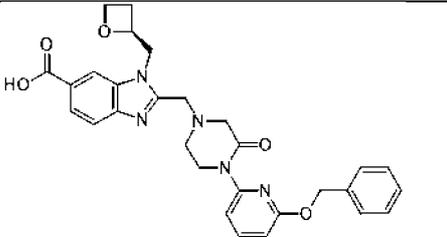
Таблица 1

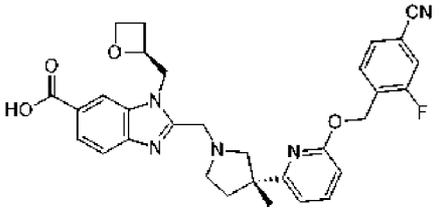
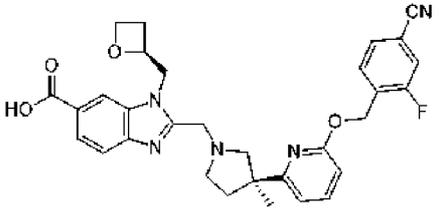
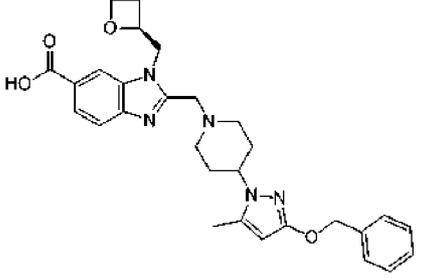
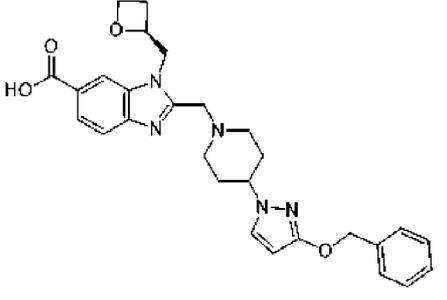
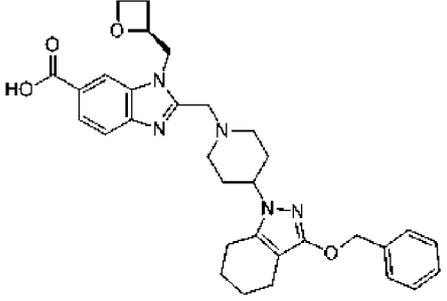
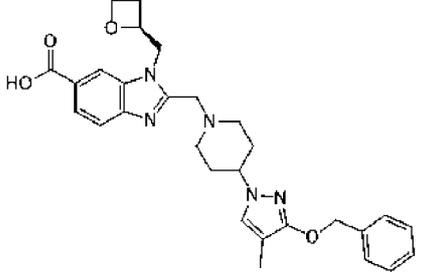
Номер соед.	Структура	Название
1		(S)-2-((4-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

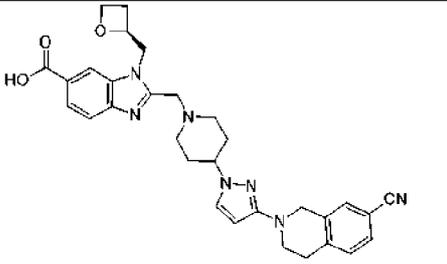
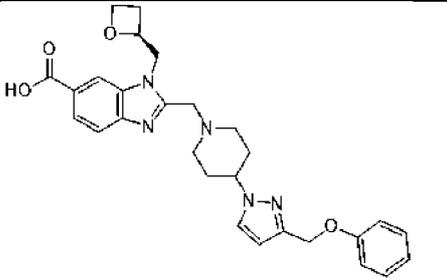
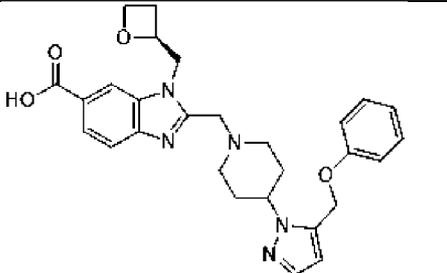
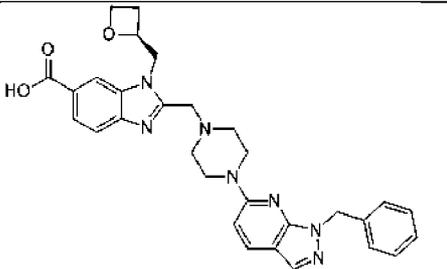
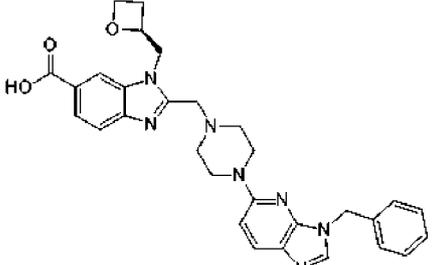
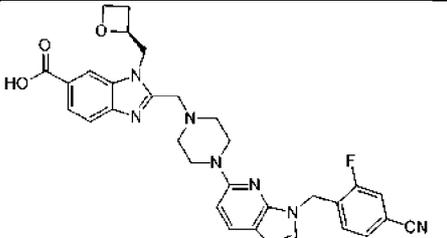
2		(S)-2-((4-(6-(7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
3		(S)-2-((4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
4		2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
5		(S)-2-((4-(6-(5-циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
6-P1		(R)-3-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота
6-P2		(S)-3-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота
7-P1		(R)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

7-P2		(S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
8-P1		(1S,5R)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
8-P2		(1S,5S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
9		2-(((1R,6S)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
9-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

9-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
10-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
10-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
11-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
11-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
12		1-((S)-оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

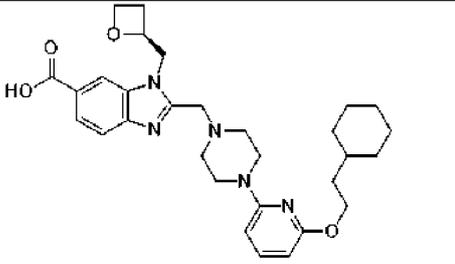
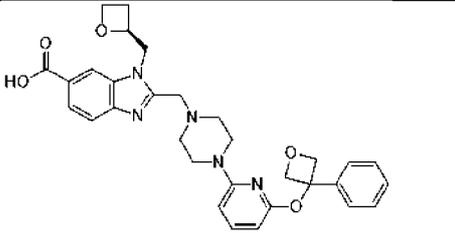
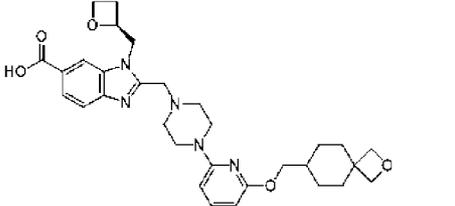
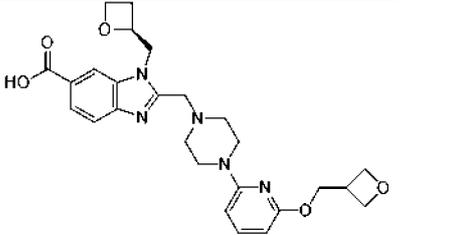
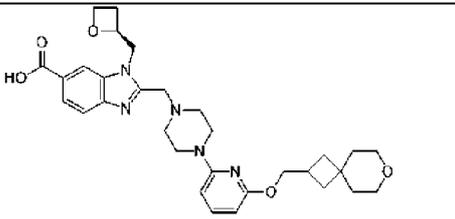
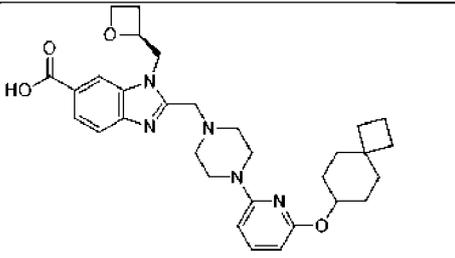
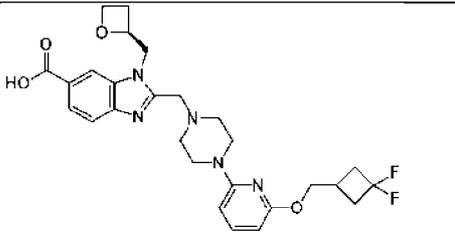
13		(S)-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
14		(S)-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
15		(S)-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
16		(S)-2-((4-(6-((5-цианопиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
17		(S)-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
18		(S)-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
19		(S)-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

20-P1		2-(((R)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
20-P2		2-(((S)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
21		(S)-2-((4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
22		(S)-2-((4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
23		(S)-2-((4-(3-(бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
24		(S)-2-((4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

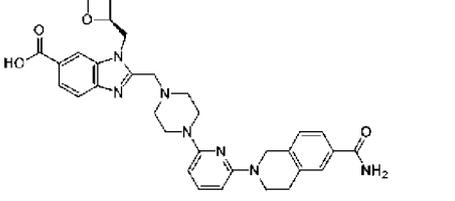
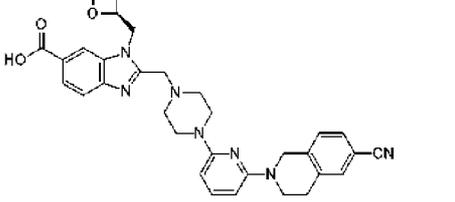
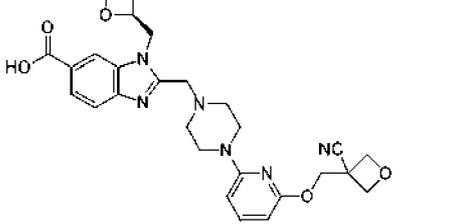
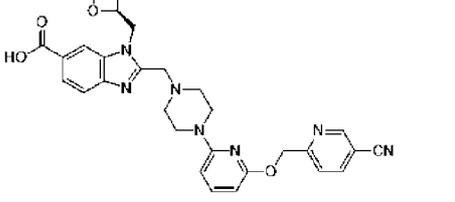
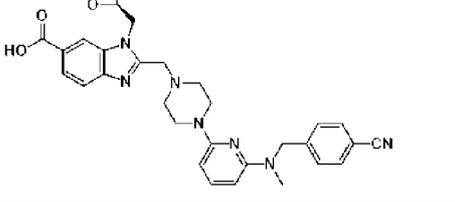
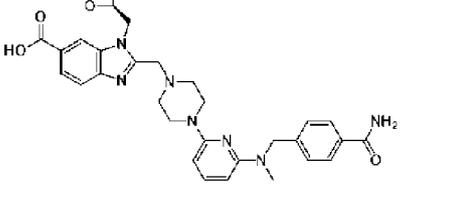
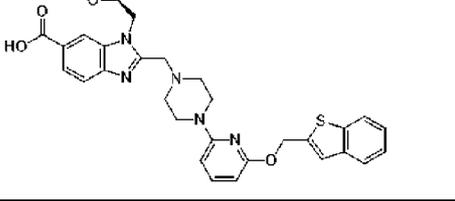
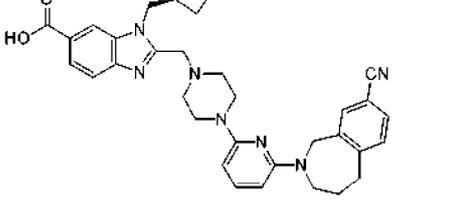
25		(S)-2-((4-(3-(7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
26-P1		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
26-P2		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
27		(S)-2-((4-(1-бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
28		(S)-2-((4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
29		(S)-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

30		(S)-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
31		(S)-2-((4-(2-бензил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
32		(S)-2-((4-(3-(бензилокси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
33		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
34		(S)-2-((4-(6-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
35		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(2-(оксетан-3-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
36		(S)-2-((4-(6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

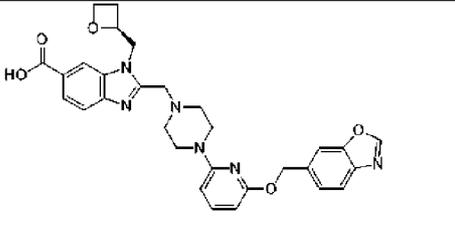
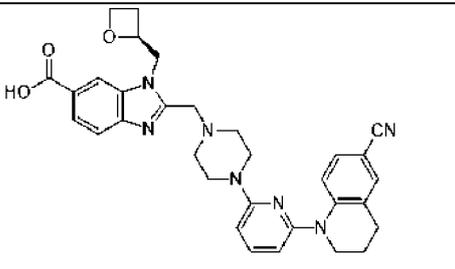
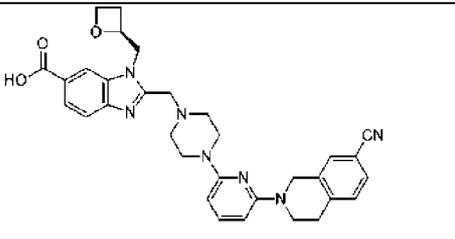
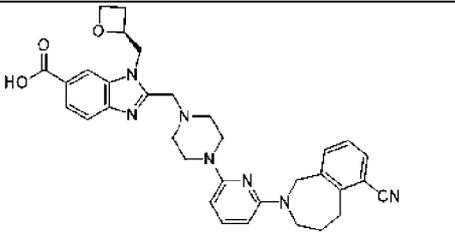
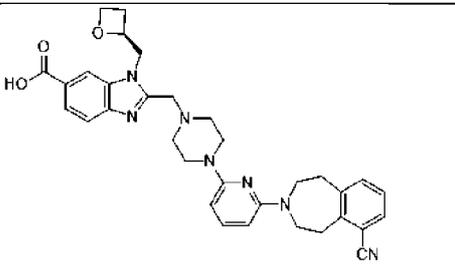
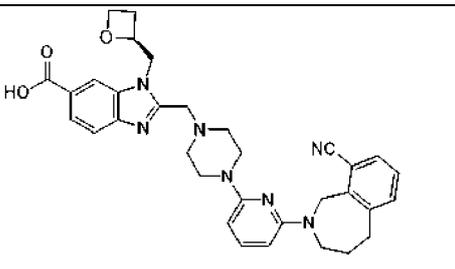
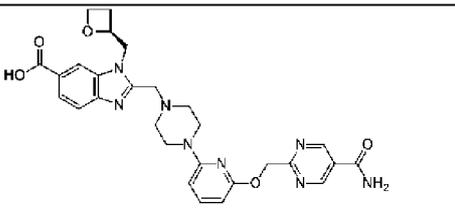
37		(S)-2-((4-(6-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
38		(S)-2-((4-(6-((1-ацетилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
39		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((1-фенилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
40		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
41		(S)-2-((4-(6-((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
42		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
43		(S)-2-((4-(6-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

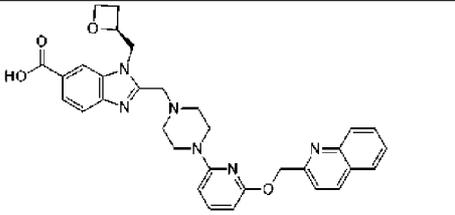
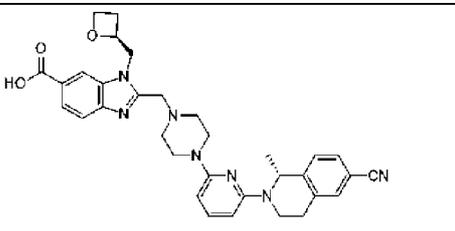
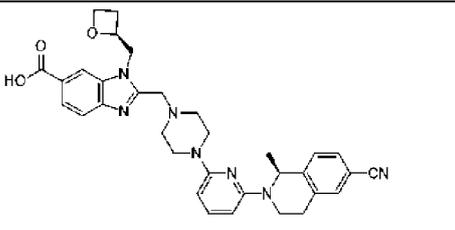
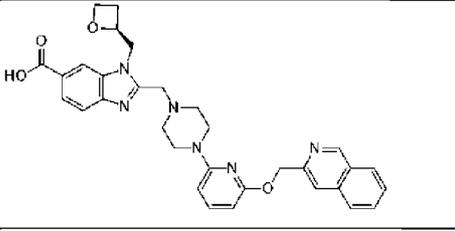
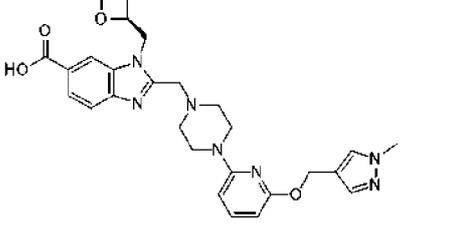
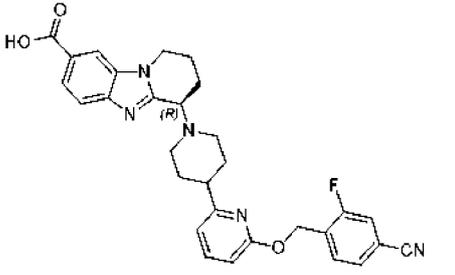
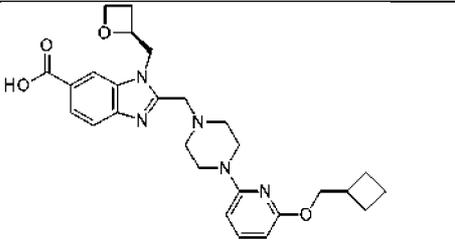
44		(S)-2-((4-(6-(2-циклогексилэтокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
45		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
46		(S)-2-((4-(6-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
47		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
48		(S)-2-((4-(6-((7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
49		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
50		(S)-2-((4-(6-((3,3-дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

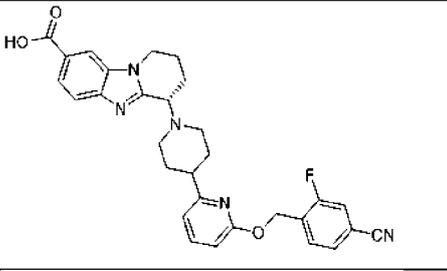
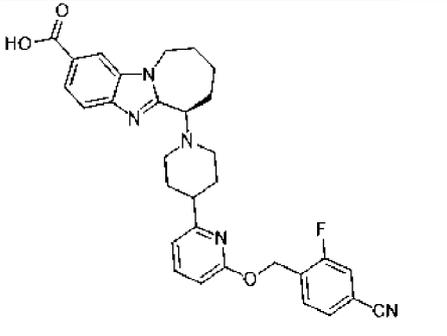
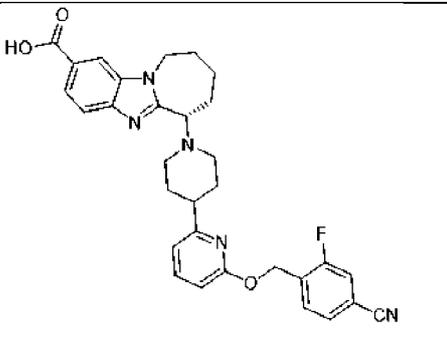
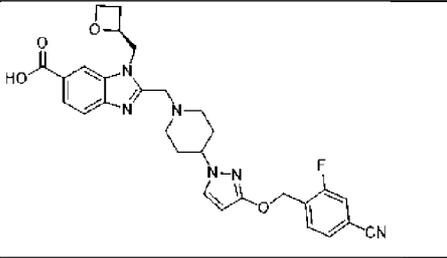
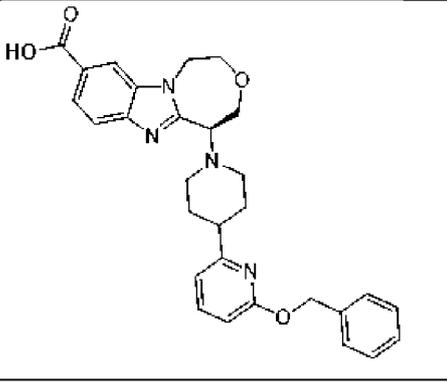
51		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1-фенилциклобутокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
52		(S)-2-((4-(6-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
53		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
54		(S)-2-((4-(6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
55		(S)-2-((4-(6-(бензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
56		(S)-2-((4-(6-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
57		(S)-2-((4-(6-(5-цианоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
58		(S)-2-((4-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

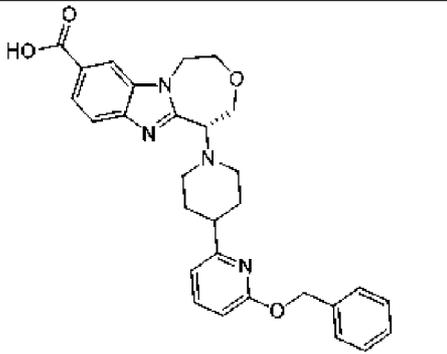
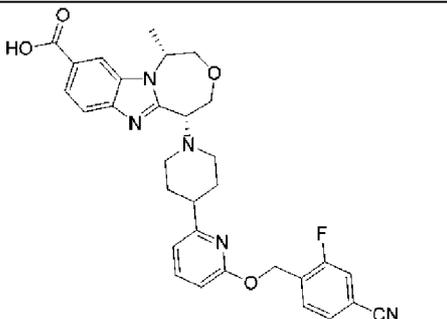
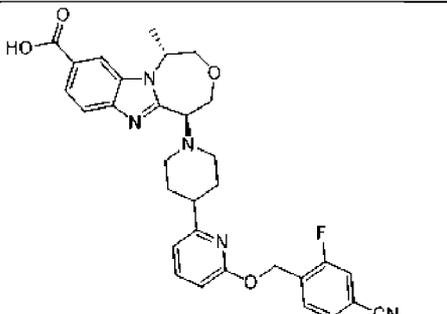
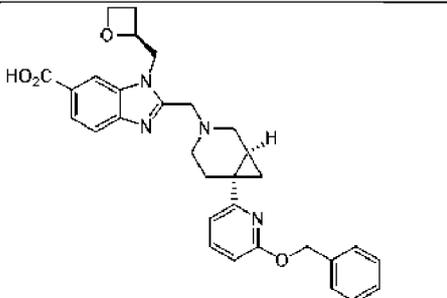
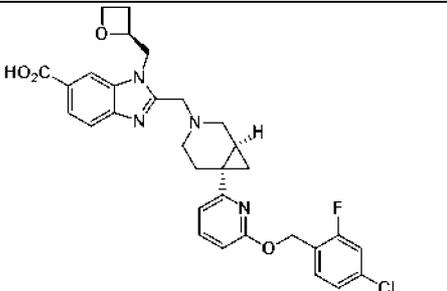
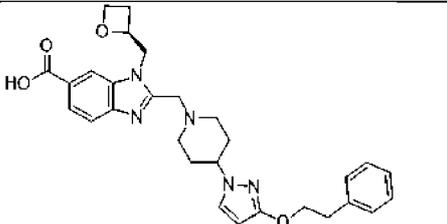
59		(S)-2-((4-(6-(6-карбамоил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
60		(S)-2-((4-(6-(6-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
61		(S)-2-((4-(6-((3-цианооксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
62		(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
63		(S)-2-((4-(6-((4-цианобenzил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
64		(S)-2-((4-(6-((4-карбамоилбензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
65		(S)-2-((4-(6-(бензо[b]тиофен-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
66		(S)-2-((4-(6-(8-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

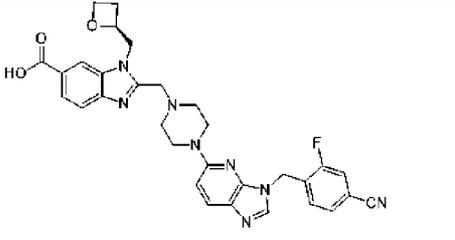
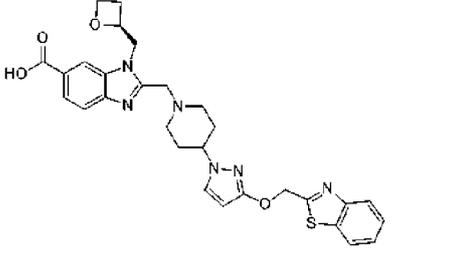
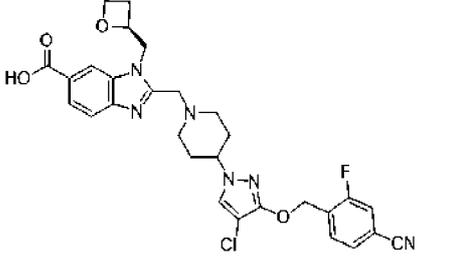
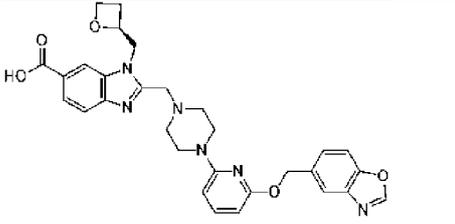
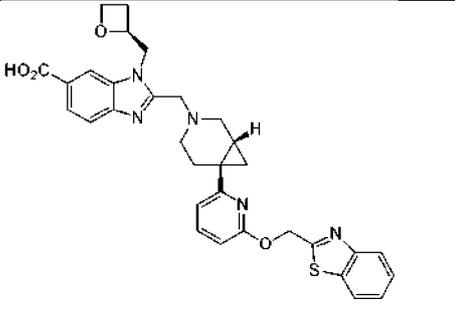
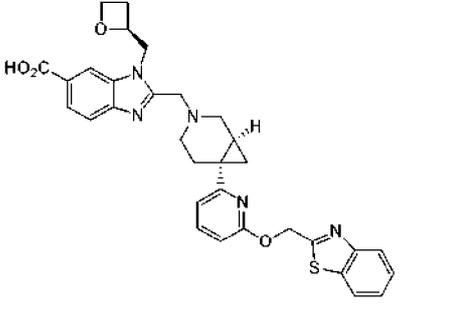
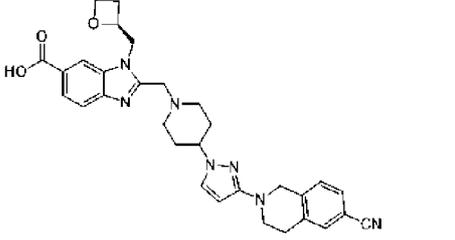
67		(S)-2-((4-(6-(бензо[d]оксазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
68		(S)-2-((4-(6-(бензофуран-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
69		(S)-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
70		(S)-2-((4-(6-(нафталин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
71		(S)-2-((4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
72		(S)-2-((4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
73		(S)-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
74		(S)-2-((4-(6-(7-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

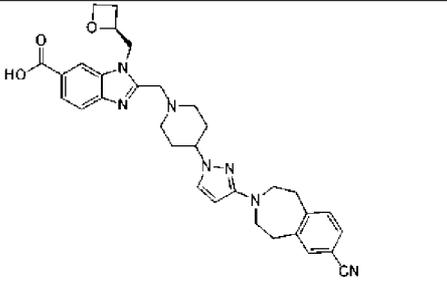
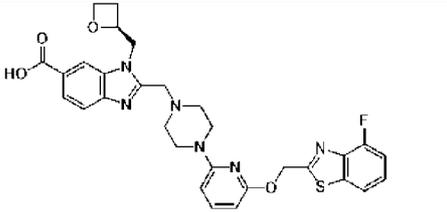
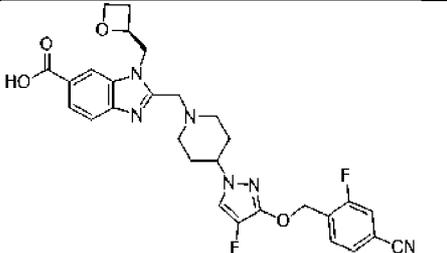
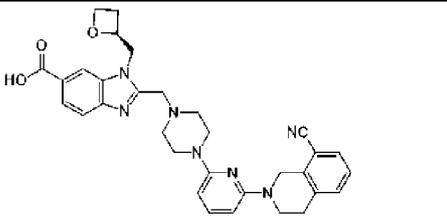
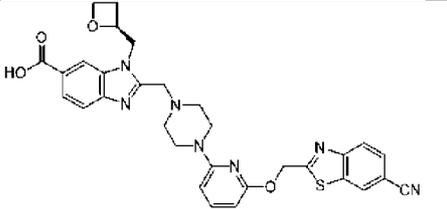
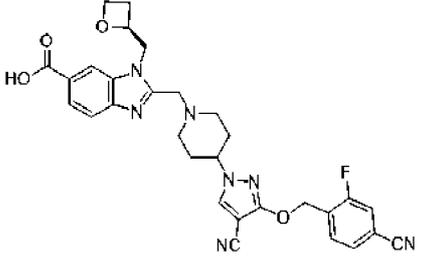
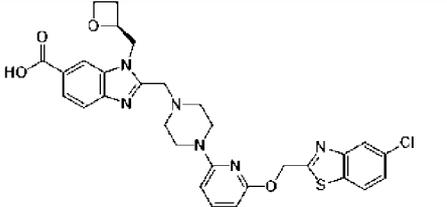
75		(S)-2-((4-(6-(бензо[d]оксазол-6-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
76		(S)-2-((4-(6-(6-циано-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
77		(S)-2-((4-(6-(7-циано-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
78		(S)-2-((4-(6-(6-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
79		(S)-2-((4-(6-(6-циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
80		(S)-2-((4-(6-(9-циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
81		(S)-2-((4-(6-((5-карбамоилпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

82		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(хинолин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
83		2-((4-(6-((R)-6-циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
84		2-((4-(6-((S)-6-циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
85		(S)-2-((4-(6-(изохинолин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
86		(S)-2-((4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
87		(R)-4-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбоновая кислота
88		(S)-2-((4-(6-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

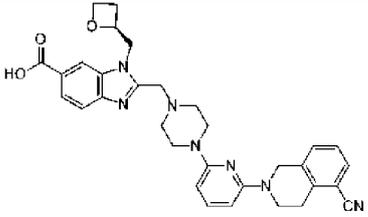
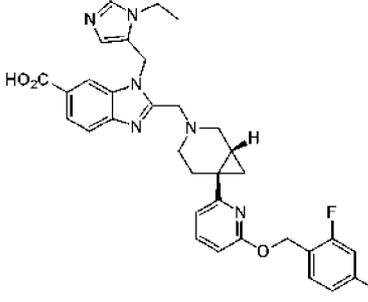
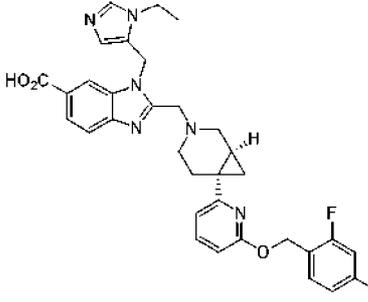
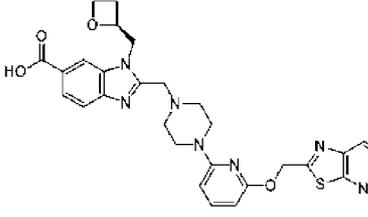
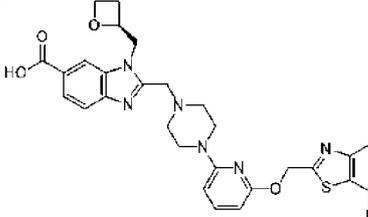
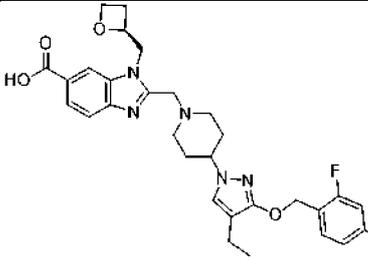
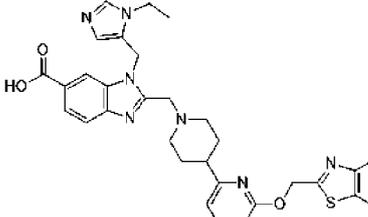
89		(S)-4-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбоновая кислота
90		(R)-6-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота
91		(S)-6-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота
92		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
93		(S)-5-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

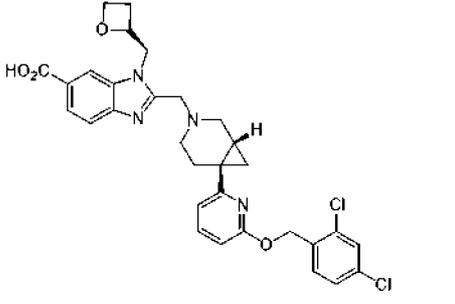
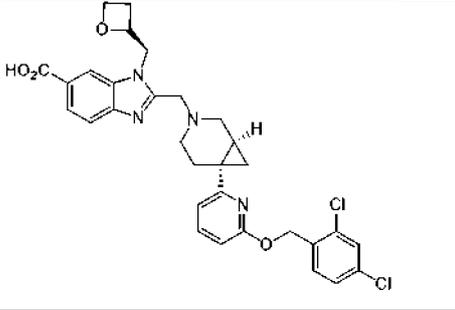
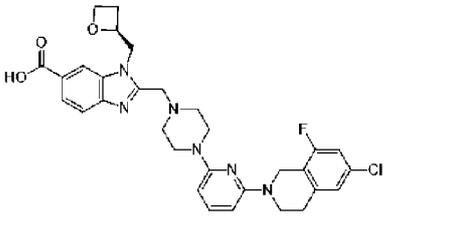
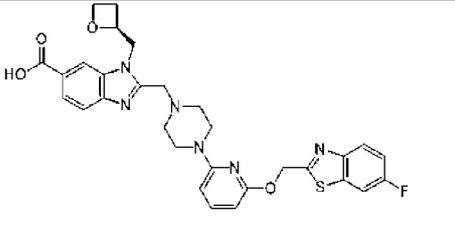
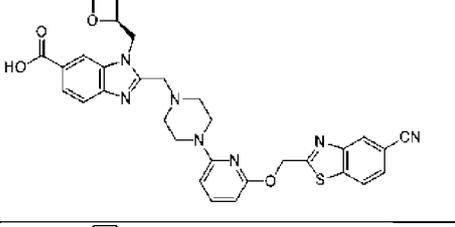
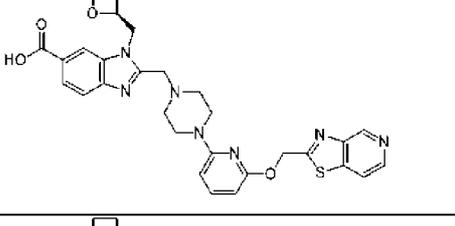
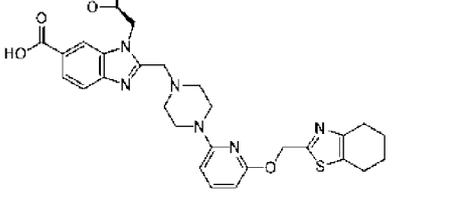
94		(R)-5-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
95		(1R,5R)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
96		(1R,5S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота
97		2-(((1S,6R)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
98		2-(((1S,6R)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
99		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-фенэтокси-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

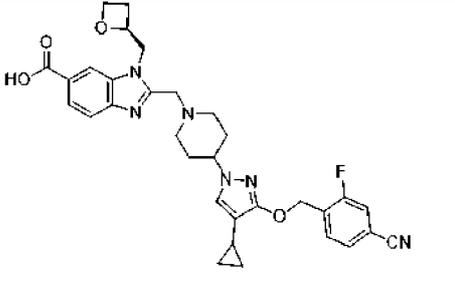
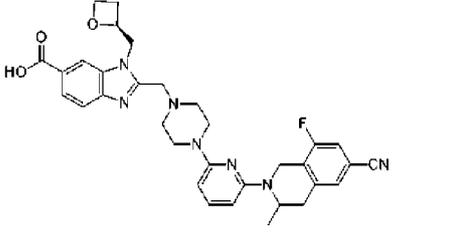
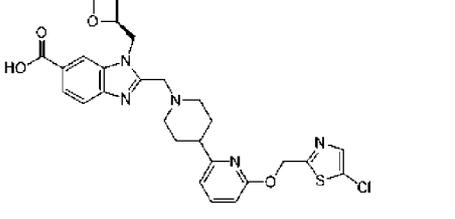
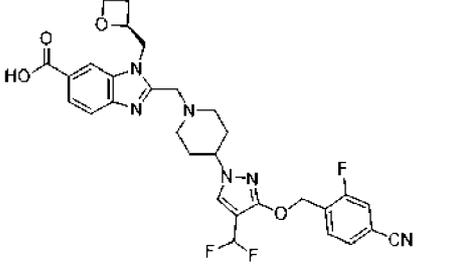
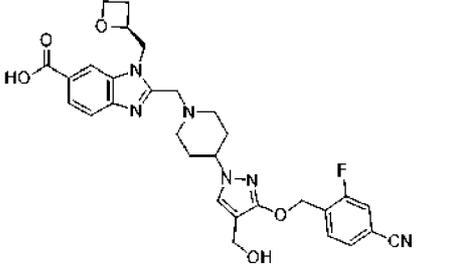
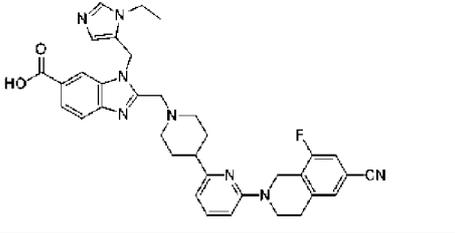
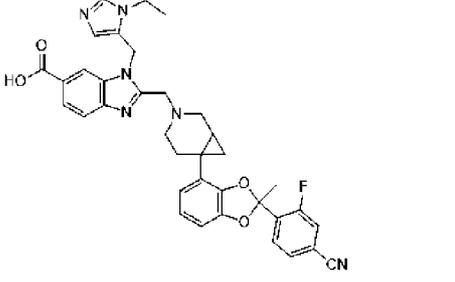
100		(S)-2-((4-(3-(4-циано-2-фторбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
101		(S)-2-((4-(3-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)-1H-пирозол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
102		(S)-2-((4-(4-хлор-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пирозол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
103		(S)-2-((4-(6-(бензо[d]оксазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
104-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
104-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
105		(S)-2-((4-(3-(6-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пирозол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

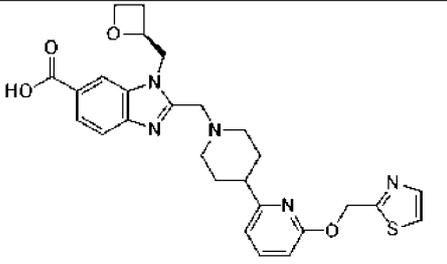
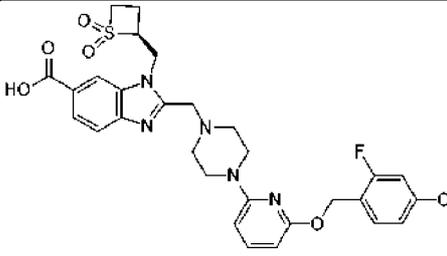
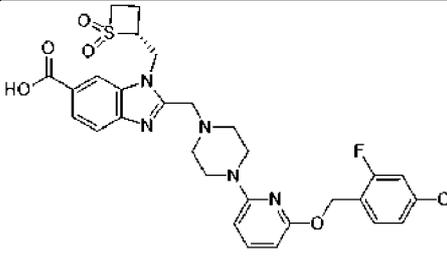
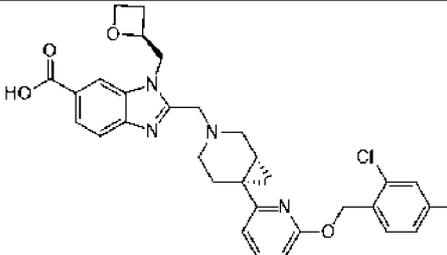
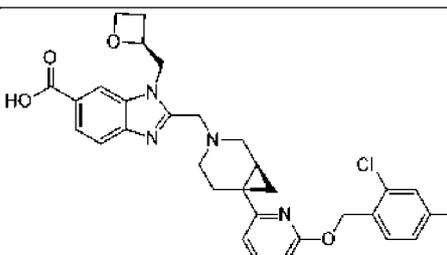
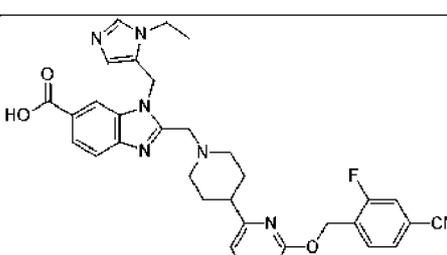
106		(S)-2-((4-(3-(7-циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
107		(S)-2-((4-(6-((4-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
108		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
109		(S)-2-((4-(6-(8-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
110		(S)-2-((4-(6-((6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
111		(S)-2-((4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
112		(S)-2-((4-(6-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

113		(S)-2-((4-(6-((6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
114		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
115		2-((4-(6-((S)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
116		2-((4-(6-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
117		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
118		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
119		(S)-2-((4-(6-((5-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

120		(S)-2-((4-(6-(5-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
121-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиперидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
121-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиперидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
122		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[5,4-b]пиперидин-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
123		(S)-2-((4-(6-((7-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
124		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
125		2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

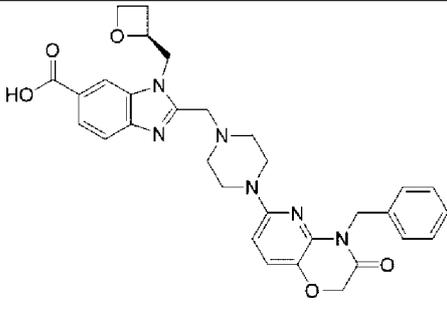
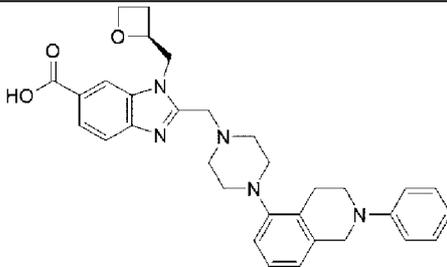
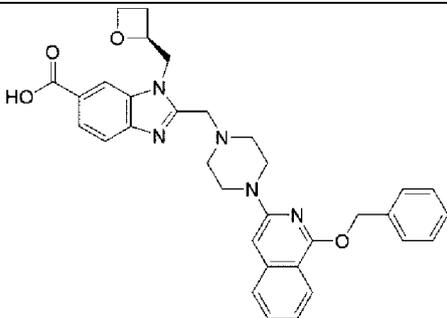
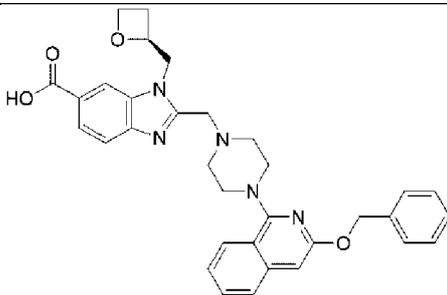
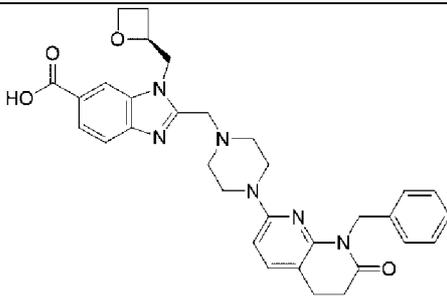
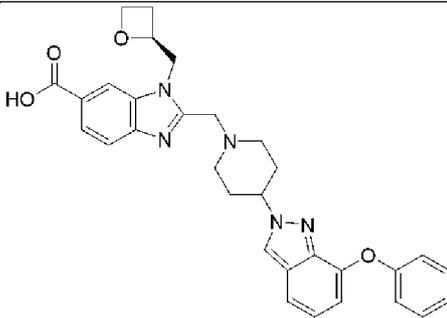
126-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
126-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
127		(S)-2-((4-(6-(6-хлор-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
128		(S)-2-((4-(6-((6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
129		(S)-2-((4-(6-((5-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
130		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
131		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

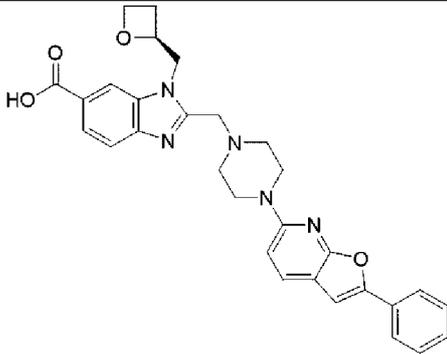
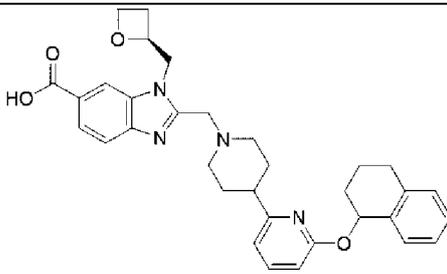
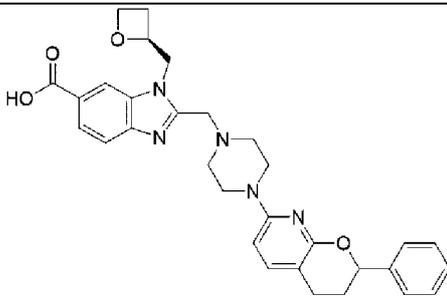
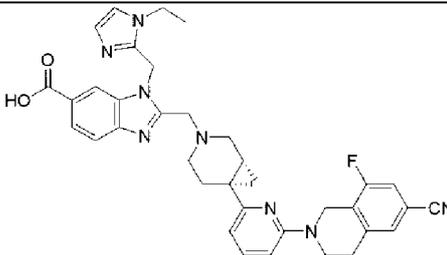
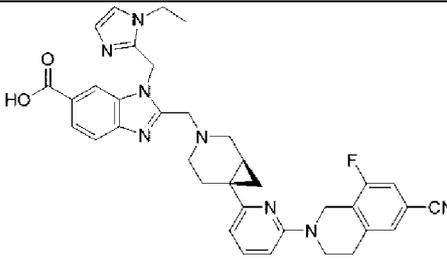
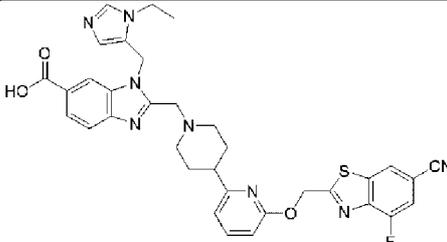
132		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
133		2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
134		(S)-2-((4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
135		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
136		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
137		2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
138		2-((6-(2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

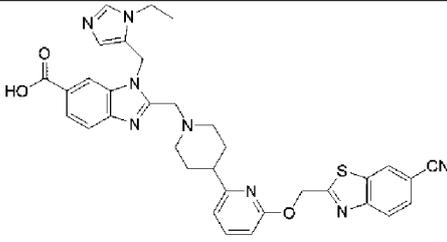
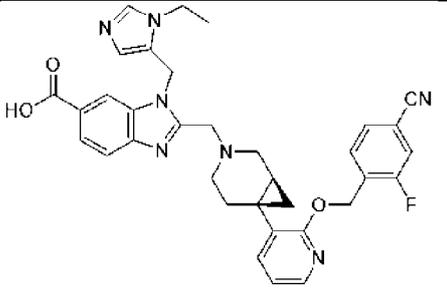
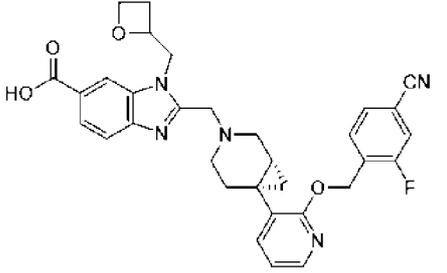
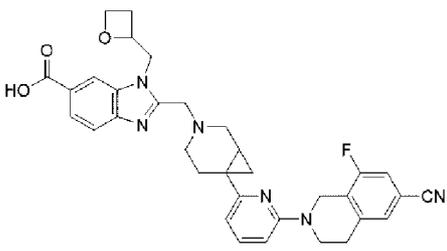
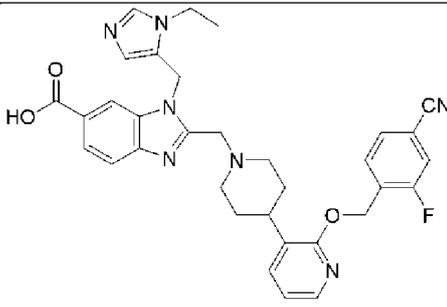
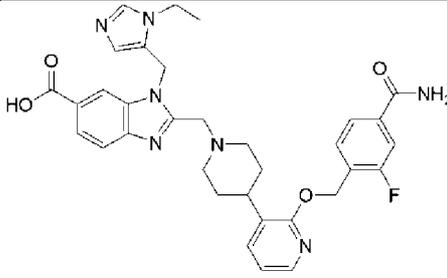
139		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
140-P1		(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
140-P2		(R)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
141-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
141-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
142		2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
<b>Номер соед.</b>	<b>Структура</b>	<b>Название</b>

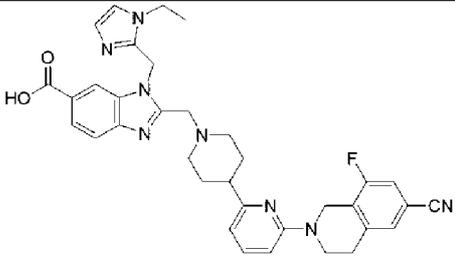
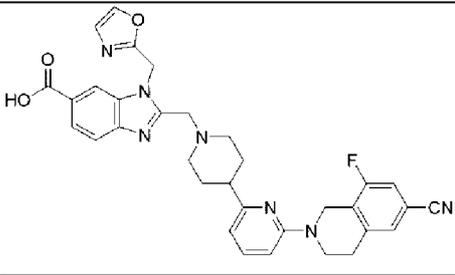
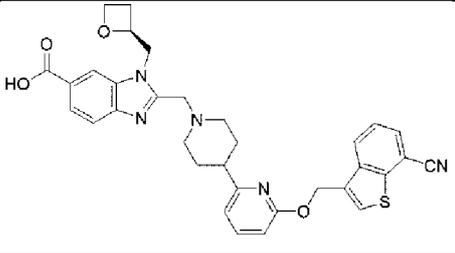
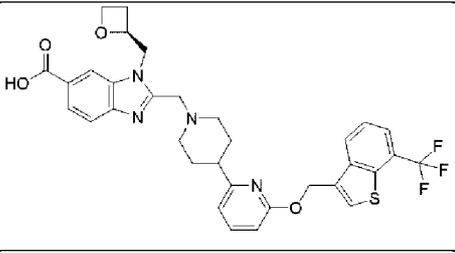
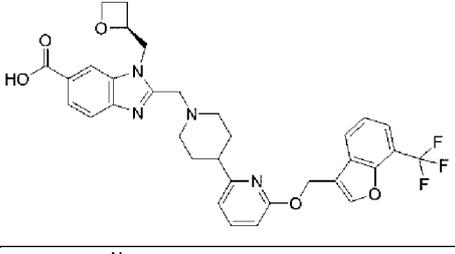
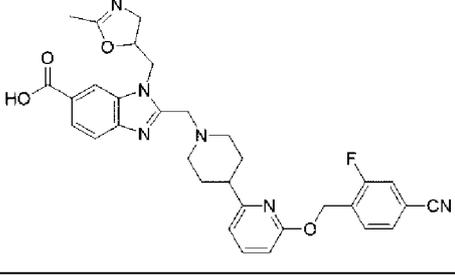
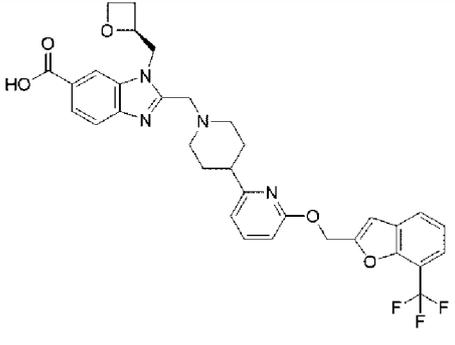
143		(S)-2-((4-(8-(4-циано-2-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
144		(S)-2-((4-(7-(4-циано-2-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
145		(S)-2-((4-(1-(4-циано-2-фторфенэтил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
146-P1		2-((4-(6-((R)-6-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
146-P2		2-((4-(6-((S)-6-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
147		(S)-2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
148		(S)-2-((4-(8-(4-циано-2-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

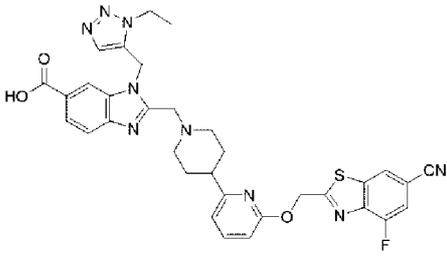
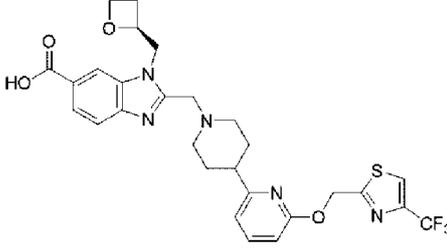
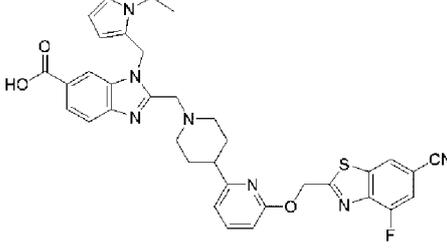
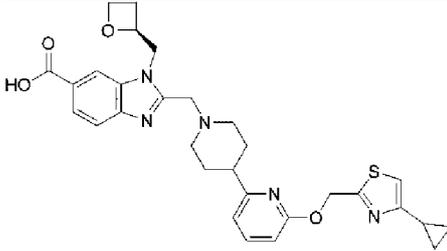
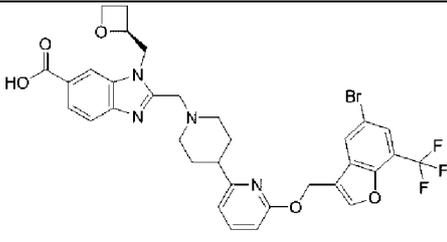
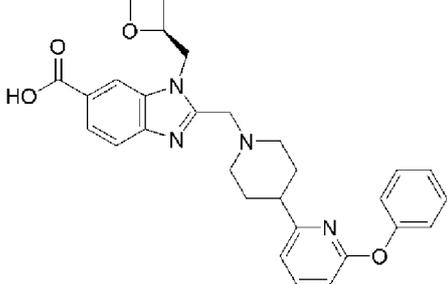
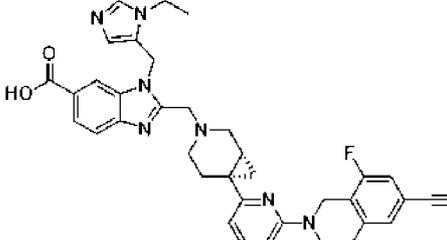
149		(S)-2-((4-(4-бензил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
150		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
151-P1		2-((4-((R)-2-(4-циано-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
151-P2		2-((4-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
152		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-оксо-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
153		(S)-2-((4-(8-бензил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

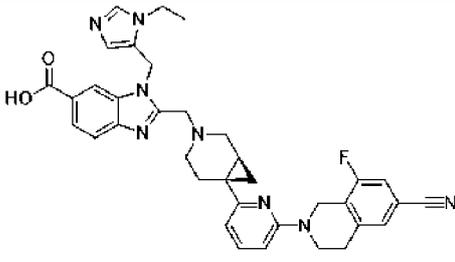
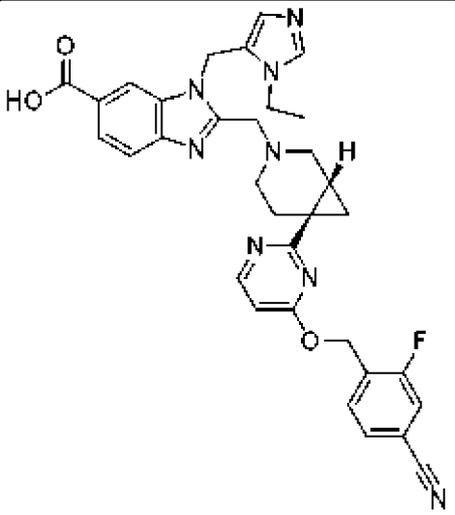
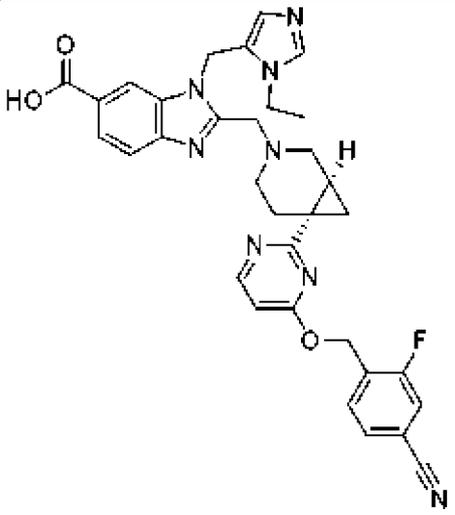
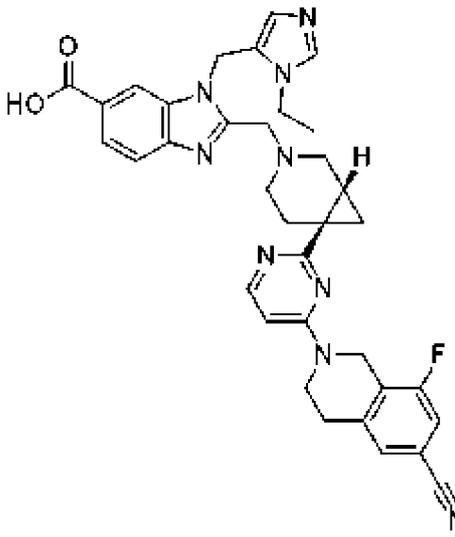
154		<p>(S)-2-((4-(4-бензил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>
155		<p>(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(2-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>
156		<p>(S)-2-((4-(1-(бензилокси)изохинолин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>
157		<p>(S)-2-((4-(3-(бензилокси)изохинолин-1-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>
158		<p>(S)-2-((4-(8-бензил-7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>
159		<p>(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(7-фенокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>

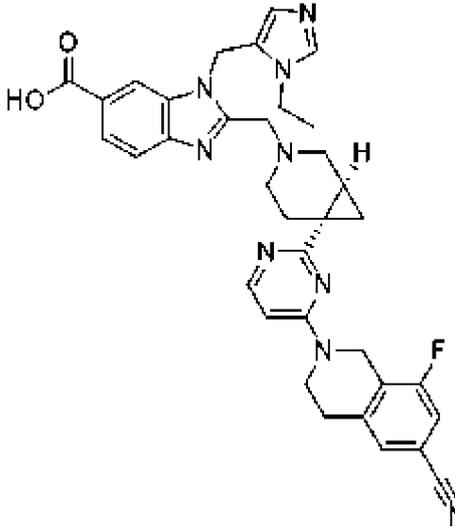
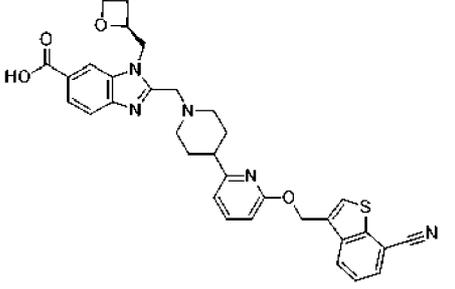
160		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(2-фенилфуоро[2,3- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота
161		1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-2-(((4-(6-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота
162		1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-2-(((4-(2-фенил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3- <i>b</i> ]пиридин-7-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота
163-P1		2-(((1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота
163-P2		2-(((1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-6-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота
164		2-(((4-(6-(((6-циано-4-фторбензо[ <i>d</i> ]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота

165		2-((4-(6-((6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
166		2-((6-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
167		2-((6-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
168		2-((6-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
169		2-((4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
170		2-((4-(2-((4-карбамоил-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

171		2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
172		2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
173		(S)-2-((4-(6-((7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
174		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((7-(трифторметил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
175		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
176		2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((2-метил-4,5-дигидрооксазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
177		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((7-(трифторметил)бензофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

178		2-((4-(6-((6-циано-4-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
179		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
180		2-((4-(6-((6-циано-4-фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-пиррол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
181		(S)-2-((4-(6-((4-циклопропилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
182		(S)-2-((4-(6-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
183		(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-феноксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
184-P1		2-(((1R,6S)-6-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

184-P2		2-(((1S,6R)-6-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
185-P1		2-(((1R,6S)-6-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
185-P2		2-(((1S,6R)-6-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
186-P1		2-(((1S,6R)-6-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

186-P2		2-(((1R,6S)-6-(4-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
187		(S)-2-((4-(6-((7-цианобензо[b]тиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

[0043] В другом аспекте предусмотрен способ получения соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены в соответствии с общими схемами, как проиллюстрировано посредством общих процедур и примеров. Следуя общим процедурам, можно вносить незначительные изменения в значения температуры, концентрации, времени реакции и другие параметры, которые не оказывают существенного влияния на результаты процедур.

[0044] Также предусмотрены промежуточные соединения, применимые в синтезе соединения формулы (I), включающего соединения формул (II) - (IV) или выбранного из группы, состоящей из соединения, перечисленного в таблице 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Синтез иллюстративных соединений и промежуточных соединений показан в примерах ниже.

[0045] Соединения, описанные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, при этом следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несольватуемую и несольватированную форму соединения, что должно быть хорошо понятно специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соли соединений, предусмотренных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Если в соединении присутствует один или более фрагментов третичного амина, то также предусмотрены и описаны N-оксиды.

[0046] В случаях, когда могут присутствовать таутомерные формы любого из соединений, описанных в данном документе, подразумевается каждая таутомерная форма, даже если могут быть явно изображены только одна или некоторые из таутомерных форм. Конкретно изображенные таутомерные формы могут являться или не являться преобладающими формами в растворе или при использовании в соответствии со способами, описанными в данном документе.

[0047] Настоящее изобретение также предусматривает любые или все из стереохимических форм, включая любые энантиомерные или диастереоизомерные формы описанных соединений. Соединения любой формулы, приведенной в данном документе, могут обладать асимметричными центрами и, следовательно, существуют в разных энантиомерных или диастереоизомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в пределах объема формулы. Таким образом, подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, означает рацемат, одну или более энантиомерных форм, одну или более диастереоизомерных форм, одну или более атропизомерных форм и их смеси в любом соотношении, если при иных обстоятельствах не указана конкретная стереохимия. Если соединение из таблицы 1 изображено с конкретной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предусмотрена любая альтернативная стереохимическая конфигурация данного соединения, а также смесь стереоизомеров данного соединения в любом соотношении. Например, если соединение из таблицы 1 обладает стереоцентром, который находится в стереохимической конфигурации «S», то в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, у которого этот стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R». Подобным образом, если соединение из таблицы 1 обладает стереоцентром, который находится в конфигурации «R», то в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в стереохимической конфигурации «S». Также предусмотрены смеси на основе соединения как со стереохимической конфигурацией «S», так и «R».

[0048] Настоящее изобретение также предусматривает изотопно-меченные и/или изотопно-обогащенные формы соединений, описанных в данном документе. Соединения в данном документе могут содержать неестественные соотношения атомных изотопов при одном или более атомах, которые входят в состав таких соединений. В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопно-меченым, например, изотопно-меченым соединением формулы (I) или его вариациями, описанными в данном документе, где часть одного или более атомов заменена изотопом того же элемента. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ . Конкретные меченные изотопами соединения (например,  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) применимы в исследовании распределения соединения или субстрата в ткани. Внедрение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), может обеспечивать конкретные терапевтические преимущества в

результате большей метаболической стабильности, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* или уменьшенных требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным.

[0049] Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению в целом могут быть получены посредством стандартных способов и методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством процедур, подобных тем, которые описаны в сопутствующих примерах, с заменой соответствующего немеченного реагента подходящими изотопно-мечеными реагентами.

[0050] Настоящее изобретение также предусматривает любые или все метаболиты любого из описанных соединений. Метаболиты могут включать любые химические вещества, образующиеся в результате биотрансформации любого из описанных соединений, такие как промежуточные соединения и продукты метаболизма соединения, к примеру, которые будут образованы *in vivo* после введения человеку.

*Фармацевтически приемлемые композиции и составы*

[0051] Фармацевтически приемлемые композиции или просто «фармацевтические композиции» на основе любого из соединений, описанных в данном документе, охватываются настоящим изобретением. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

[0052] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, образованная неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

[0053] Соединение, описанное в данном документе, в одном аспекте может быть представлено в очищенной форме, и в данном документе подробно описаны композиции, содержащие соединение в очищенных формах. Предусмотрены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, такие как композиции практически чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, представлена практически в чистой форме. В одном варианте под «практически чистой» подразумевается композиция, которая содержит не более чем 35% примеси, где примесь означает соединение, отличное от соединения, составляющего большую часть композиции, или его соли. Например, композиция на основе практически чистого соединения подразумевает композицию, которая содержит не более чем 35% примеси, где примесь означает соединение, отличное от указанного соединения или его соли. В одном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его

соли, где композиция содержит не более чем 25% примеси. В другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 20% примеси. Еще в другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 10% примеси. В дополнительном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 5% примеси. В другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 3% примеси. В еще другом варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 1% примеси. В дополнительном варианте предусмотрена композиция на основе практически чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более чем 0,5% примеси. Еще в других вариантах композиция на основе практически чистого соединения означает, что композиция содержит не более чем 15%, или предпочтительно не более 10%, или более предпочтительно не более чем 5%, или еще более предпочтительно не более чем 3% и наиболее предпочтительно не более чем 1% примеси, при этом примесь может представлять собой соединение в другой стереохимической форме.

[0054] В одном варианте соединения в данном документе представляют собой синтетические соединения, подготовленные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предусмотрены композиции, содержащие соединение в практически чистой форме. В другом варианте настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предусмотрены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, описанных в данном документе.

[0055] Соединения могут быть составлены для любого доступного пути доставки, включая пероральную, слизистую (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, трансбуккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение может быть составлено с подходящими носителями с получением форм доставки, которые включают без ограничения таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), саше, пастилки, леденцы для рассасывания, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или ингаляционные препараты), гели, суспензии (например, жидкие суспензии на водной основе или на неводной основе, эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле»), растворы и настойки.

[0056] Соединения, описанные в данном документе, могут использоваться в получении состава, такого как фармацевтический состав, путем объединения соединений в качестве активных ингредиентов с фармацевтически приемлемым носителем, таким как те, что указаны выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь в отличие от таблетки для перорального введения) носитель может быть представлен в различных формах. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытия или антиоксиданты. Составы, содержащие соединение, могут также содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические составы могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие составы можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005), который включен в данный документ посредством ссылки.

[0057] Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены индивидуумам (например, человеку) в форме общепринятых композиций для перорального введения, таких как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и гелевые капсулы в твердой или в мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые могут применяться для получения таких композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т. п. Приемлемые носители для гелевых капсул с мягкой оболочкой представляют собой, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые, жидкие полиолы и т. п. Кроме того, фармацевтические составы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повторного смачивания, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулировки осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытия или антиоксиданты.

[0058] Описаны композиции, содержащие два соединения, используемые в данном документе. Любое из соединений, описанных в данном документе, может быть составлено в виде таблетки в любой лекарственной форме, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит соединение формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрена лекарственная форма, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных выбраны из соединений под номерами 1-142 в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных выбраны из соединений

под номерами 143-187 в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных выбраны из соединений под номерами 1-187 в таблице 1.

*Способы применения и варианты применения*

[0059] Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут в некоторых аспектах применяться при лечении заболеваний и/или состояний, описанных в данном документе, например, заболеваний и/или состояний, опосредованных GLP-1R. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (включая соединения формул (II) - (IV)) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из соединений под номерами 1-142 в таблице 1 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из соединений под номерами 143-187 в таблице 1 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из соединений под номерами 1-187 в таблице 1 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[0060] В соответствии с настоящей заявкой заболевание или состояние, подлежащее лечению и/или предупреждению, выбрано из группы, состоящей из кардиометаболических и связанных заболеваний, включающих диабет (T1 D и/или T2DM, в том числе предиабет), идиопатический T1 D (тип 1 b), латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), юношеский T2DM (EOD), атипичный диабет в молодом возрасте (YOAD), диабет зрелого возраста у молодых людей (MODY), диабет, связанный с недостаточностью питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, инсулинорезистентность печени, нарушение переносимости глюкозы, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острое заболевание почек, дисфункцию канальцев, провоспалительные изменения проксимальных канальцев), диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во сне, ожирение (в том числе гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и связанные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), нарушения пищевого поведения (в том числе синдром компульсивного переедания, нейрогенную булимию и синдромное ожирение, например синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), набор веса в результате

применения других средств (например, в результате применения стероидов и антипсихотических препаратов), чрезмерную тягу к сахару, дислипидемию (в том числе гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенное общее содержание холестерина, высокий уровень холестерина LDL и низкий уровень холестерина HDL), гиперинсулинемию, заболевания печени, такие как NAFLD, стеатоз, NASH, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (в том числе заболевание коронарной артерии), заболевание периферических кровеносных сосудов, гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, нарушение податливости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение головного мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, заболевание периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, преходящую ишемическую атаку, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме крови натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительной ткани, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, гиперapo-B-липопротеинемию, болезнь Альцгеймера, шизофрению, ухудшение когнитивной деятельности, воспалительное заболевание кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, синдром поликистоза яичников и зависимость (например, злоупотребление алкоголем и/или наркотическими препаратами), предупреждение или лечение синдрома поликистоза яичников и лечение зависимости (например, злоупотребления алкоголем и/или наркотическими препаратами).

[0061] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения кардиометаболического заболевания у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[0062] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения диабета у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Примеры диабета включают без ограничения T1 D, T2DM, предиабет, идиопатический T1 D, LADA, EOD, YOAD, MODY, диабет, связанный с недостаточностью питания, и гестационный диабет.

[0063] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения функции печени у субъекта (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Примерные нарушения печени включают без ограничения воспаление печени, фиброз и стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из перечня, состоящего из первичного билиарного цирроза (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), холестаза, индуцированного лекарственным средством, внутрипеченочного холестаза беременных, холестаза, связанного с парентеральным питанием (PNAC), холестаза, связанного с чрезмерным развитием микрофлоры или сепсисом, аутоиммунного гепатита, вирусного гепатита, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), реакции «трансплантат против хозяина», регенерации печени после трансплантации, врожденного фиброза печени, холедохолитиаза, гранулематозной болезни печени, внутри- или внепеченочного злокачественного новообразования, синдрома Шегрена, саркоидоза, болезни Вильсона, болезни Гоше, гемохроматоза и дефицита *ot*-антитрипсина. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из перечня, состоящего из воспаления печени, фиброза печени, фиброза, индуцированного алкоголем, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBC), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). В некоторых вариантах осуществления нарушение печени выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, фиброза, индуцированного алкоголем, стеатоза, алкогольного стеатоза, NAFLD и NASH. В одном варианте осуществления нарушение печени представляет собой NASH. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой воспаление печени. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой фиброз печени. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой фиброз, индуцированный алкоголем. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой стеатоз. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой алкогольный стеатоз. В другом варианте осуществления нарушение печени представляет собой NAFLD. В одном варианте осуществления способы лечения, предусмотренные в данном документе, препятствуют прогрессированию NAFLD до NASH или замедляют его. В одном варианте осуществления способы лечения, предусмотренные в данном документе, препятствуют прогрессированию NASH или замедляют его. NASH может прогрессировать, например, до одного или более из цирроза печени, рака печени и т. п. В некоторых вариантах осуществления нарушение печени представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления пациенту была выполнена биопсия печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[0064] В соответствии с настоящей заявкой соединение, описанное в данном документе, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных могут быть введены любым подходящим путем в виде фармацевтической композиции, выполненной с возможностью осуществления такого пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение по любому из вариантов осуществления формулы (I) или выбранное из соединений из таблицы 1 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. Соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут быть введены перорально, ректально, вагинально, парентерально или местно.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены перорально. Пероральное введение может подразумевать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие для парентерального введения средства включают внутривенные, внутриартериальные, внутрибрюшинные, интратекальные, интравентрикулярные, интрауретральные, интрастернальные, интракраниальные, внутримышечные и подкожные. Подходящие для парентерального введения устройства включают игольчатые (включая микроигольчатые) устройства для инъекций, безыгольные устройства для инъекций и технические средства для инфузии.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены путем местного нанесения на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены интраназально или путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены ректально или вагинально. В некоторых вариантах осуществления соединения и/или композиции могут быть введены непосредственно в глаз или ухо.

[0068] Схема приема для соединений и/или композиций, описанных в данном документе, основана на различных факторах, включая вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния; путь введения и активность конкретного используемого соединения. Таким образом, схема приема может варьироваться в широких пределах. В некоторых вариантах осуществления для лечения указанных состояний, рассмотренных в данном документе, общая суточная доза соединений согласно настоящей заявке составляет, как правило, от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг (т. е. мг соединения на кг массы тела). В одном варианте осуществления общая суточная доза соединений согласно настоящей заявке составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг, а в другом варианте осуществления - от приблизительно 0,03 до

приблизительно 10 мг/кг, и в еще одном варианте осуществления - от приблизительно 0,1 до приблизительно 3. Нередко введение соединений согласно настоящей заявке повторяется несколько раз в течение суток (как правило, не больше 4 раз). Многократные дозы в сутки, как правило, могут применяться для повышения общей суточной дозы, если это необходимо.

[0069] Для перорального введения соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут быть представлены в форме таблеток, содержащих 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 миллиграммов активного ингредиента, для симптоматического регулирования дозировки пациента. Лекарственный препарат, как правило, содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента или, в другом варианте осуществления, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Дозы, вводимые внутривенно, могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/минута во время инфузии с постоянной скоростью.

[0070] Соединения и/или композиции, описанные в данном документе, могут использоваться отдельно или в сочетании с другими терапевтическими средствами. Введение двух или более средств «в сочетании» означает, что все средства вводятся достаточно близко по времени, чтобы каждое из них могло вызвать биологический эффект в один и тот же промежуток времени. Присутствие одного средства может изменить биологические эффекты другого(-их) средства(средств). Два или более средств можно вводить одновременно, параллельно или последовательно. Кроме того, одновременное введение можно осуществлять путем смешивания средств перед введением или путем введения соединений в один и тот же момент времени, но в виде отдельных лекарственных форм в одно и то же или разные места введения.

[0071] Настоящая заявка предусматривает любое из вариантов применения, способов или композиций, определенных в данном документе, где соединение по любому варианту осуществления формулы (I), или выбранное из соединений из таблицы 1, описанных в данном документе, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, применяют в сочетании с одним или более другими терапевтическими средствами. Это будет включать в себя фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому варианту осуществления формулы (I), или выбранное из соединений из таблицы 1, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и одним или более другими терапевтическими средствами.

[0072] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой противодиабетическое средство, включая без ограничения бигуанид (например, метформин), сульфонилмочевину (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид,

гликлопирамид, глимепирид или глипизид), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, росиглитазон или лобеглитазон), глитазар (например, сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар или тезаглитазар), меглитинид (например, натеглинид, репаглинид), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин или омариглиптин), глитазон (например, пиоглитазон, росиглитазон, балаглитазон, ривоглитазон или лобеглитазон), ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT2) (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фасиглифам), глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP) и его аналоги, ингибитор альфа-глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза или миглитол) или инсулин или аналог инсулина, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно перечисленных средств и фармацевтически приемлемые сольваты указанных средств и солей.

[0073] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой средство против ожирения, включая без ограничения пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y 2 типа (NPYR2), антагонист NPYR1 или NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора 1 типа (CB1 R), ингибитор липазы (например, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист меланокортинового рецептора 4 (например, сетмеланотид), антагонист рецептора меланиноконцентрирующего гормона 1, агонист фарнезоидного рецептора X (FXR) (например, обетихолевая кислота), зонисамид, фентермин (отдельно или в сочетании с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/допамина (например, бупропион), антагонист опиоидного рецептора (например, налтрексон), комбинация ингибитора обратного захвата норэпинефрина/допамина и антагониста опиоидного рецептора (например, комбинация бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его аналоги (например, прамлинтид), лептин и его аналоги (например, метролептин), серотонинергическое средство (например, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белораниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист рецептора глюкагона (отдельно или в сочетании с другим агонистом GLP-1 R, например, лираглутидом, эксенатидом, дулаглутидом, албиглутидом, ликсисенатидом или семаглутидом), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных средств и фармацевтически приемлемые сольваты указанных средств и солей.

[0074] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой средство для лечения NASH, включая без ограничения PF-05221304, агонист FXR (например, обетихолевая кислота), агонист PPAR-альфа/дельта (например, элафибранор), синтетический конъюгат жирных кислот и желчных кислот (например, арамхол), ингибитор каспазы (например, эмриказан), моноклональное антитело к гомологу лизилоксидазы 2 (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), двойной антагонист хемокинового рецептора 2 (CCR2) и CCR5 (например, ценикривирок), агонист фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (например, BMS-986036), антагонист рецептора лейкотриена D4 (LTD4) (например, типелукаст), аналог ниацина (например, ARI 3037MO), ингибитор ASBT (например, воликсibat), ингибитор ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC) (например, NDI 010976), ингибитор кетогексокиназы (КHK), ингибитор диацилглицерилацилтрансферазы 2 (DGAT2), антагонист рецептора CB1, антитело к CB1 R или ингибитор регулирующей апоптотические сигналы киназы 1 (ASK1), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных средств и фармацевтически приемлемые сольваты указанных средств и солей.

#### *Изделия и наборы*

[0075] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает изделия, содержащие соединение или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных в соответствии с настоящей заявкой, композицию, описанную в данном документе, или одну или более однократных дозировок, описанных в данном документе, в подходящей упаковке. В конкретных вариантах осуществления изделие предназначено для применения в любом из способов, описанных в данном документе. Подходящая упаковка (например, контейнеры) известна из уровня техники и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т. п. Изделие может быть дополнительно простерилизовано и/или герметично укупорено.

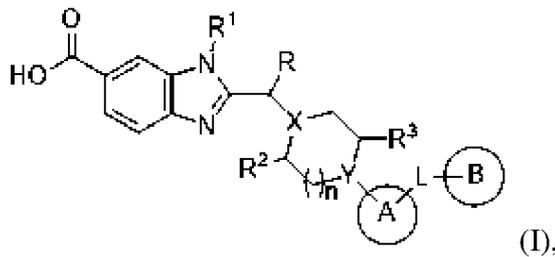
[0076] Наборы могут быть представлены в виде стандартных лекарственных форм, упаковок с нерасфасованным материалом (например, многодозовые упаковки) или дозированных материалов, составляющих часть дозы. Например, могут быть предусмотрены наборы, которые содержат достаточные дозировки соединения или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных в соответствии с настоящей заявкой, композиции, описанной в данном документе, и/или одного или нескольких других терапевтических средств, применимых при заболевании, подробно описанном в данном документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, например, в течение любого периода, составляющего неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или больше. Наборы могут также включать несколько однократных доз соединений/композиций, описанных в данном документе, и инструкции по применению, и могут быть упакованы в количествах,

достаточных для хранения и применения в аптеках (например, больничных аптеках и аптеках, в которых готовят лекарственные средства).

[0077] Наборы могут необязательно включать комплект инструкций, как правило письменных инструкций, хотя электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также являются приемлемыми, касающихся применения компонента(-ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, прилагаемые к набору, как правило, включают информацию о компонентах и их введении индивидууму.

Пронумерованные варианты осуществления

1. Соединение формулы (I),



или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где:

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> представляет собой водород, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

n равняется 0 или 1;

R представляет собой водород;

R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, или

R<sup>1</sup>, взятый вместе с R и промежуточными атомами, образует кольцо C, при этом кольцо C представляет собой 5-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой независимо водород, оксо или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где, если Y представляет собой CR<sup>4</sup>, то R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, необязательно взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил;

кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH;

L представляет собой связь, -O-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, \*-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-\*\* или \*-NR<sup>6</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, где

\* означает точку присоединения к кольцу A, и \*\* означает точку присоединения к кольцу B,

если L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, то C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен является необязательно замещенным с помощью R<sup>L</sup>, при этом

каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, или

два R<sup>L</sup>, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и

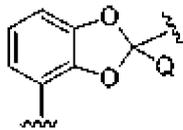
R<sup>6</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил; и

кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила,

при условии, что

если R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, Y представляет собой N или CH, n равняется 1, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и CN, и L представляет собой \*-OCH<sub>2</sub>-\*\*, то кольцо В не представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

если R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 3-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, Y представляет собой N или CH, n равняется 1, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, кольцо А представляет собой



, где Q представляет собой H или CH<sub>3</sub>, и L представляет собой связь, то кольцо В не представляет собой ни фенил, ни пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила; и

если R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 4-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, X представляет собой N, Y представляет собой N или CH, n равняется 1, и R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой водород или оксо, то кольцо В не

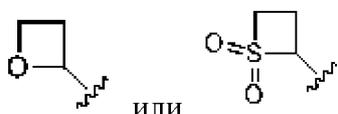
представляет собой .

2. Соединение по варианту осуществления 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $R^5$ .

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ .

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^5$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл, который обязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом.

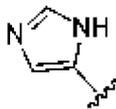
5. Соединение по варианту осуществления 4 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^5$  представляет собой



, каждый из которых независимо обязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом.

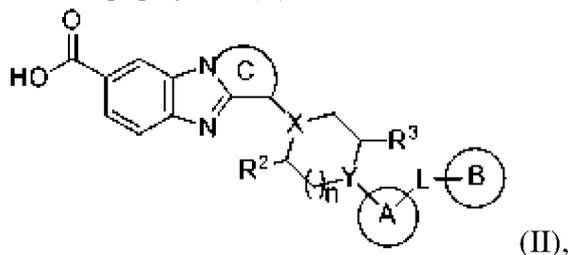
6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^5$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, который обязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом.

7. Соединение по варианту осуществления 6 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где  $R^5$  представляет собой



, который обязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом.

8. Соединение по варианту осуществления 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где соединение представлено формулой (II),

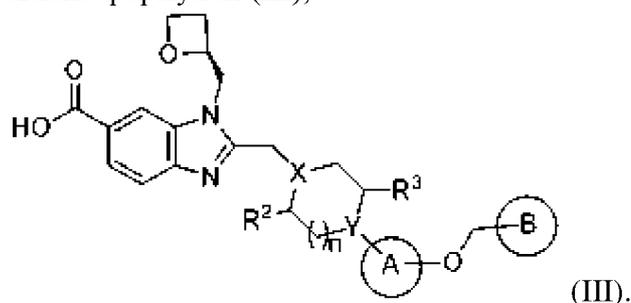


где кольцо C представляет собой 5-7-членный гетероцикл, обязательно замещенный  $C_1-C_6$ алкилом.

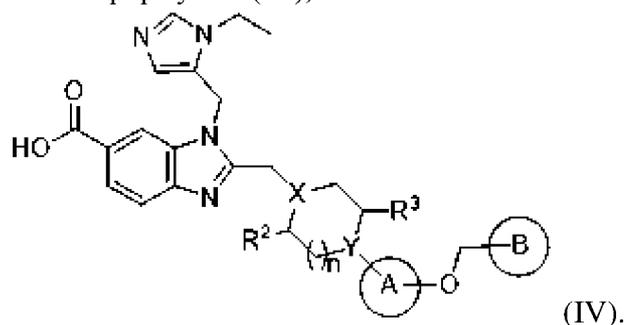
9. Соединение по варианту осуществления 1 или 8 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо C представляет

с собой , , или , каждое из которых независимо необязательно замещено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

10. Соединение по варианту осуществления 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где соединение представлено формулой (III),



11. Соединение по варианту осуществления 1 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где соединение представлено формулой (IV),



12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где X представляет собой N.

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где X представляет собой CH.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p равняется 0.

15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где p равняется 1.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-15 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где Y представляет собой N.

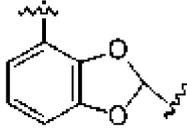
17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-15 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где Y представляет собой CR<sup>4</sup>.

18. Соединение по варианту осуществления 17 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

19. Соединение по варианту осуществления 18 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

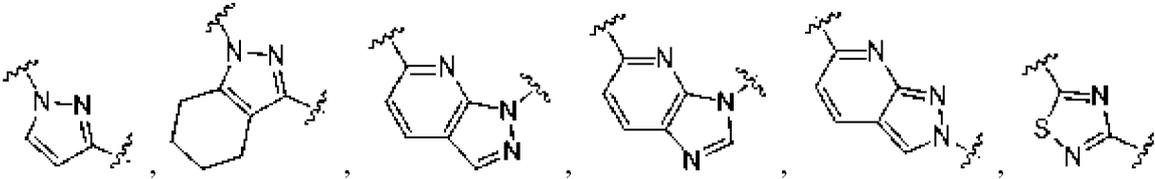
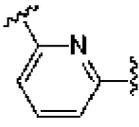
20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН.

21. Соединение по варианту осуществления 20 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо А представляет

собой , которое необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН.

22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН.

23. Соединение по варианту осуществления 22 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, кольцо А представляет

собой ,  
или , каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или ОН.

24. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой связь.

25. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой -O-.

26. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен.

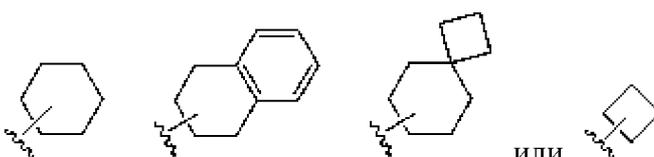
27. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*.

28. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой \*-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-\*\*.

29. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 и 12-23 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где L представляет собой \*-NR<sup>6</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*.

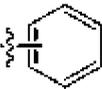
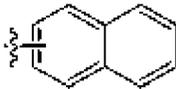
30. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

31. Соединение по варианту осуществления 30 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет

с собой , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

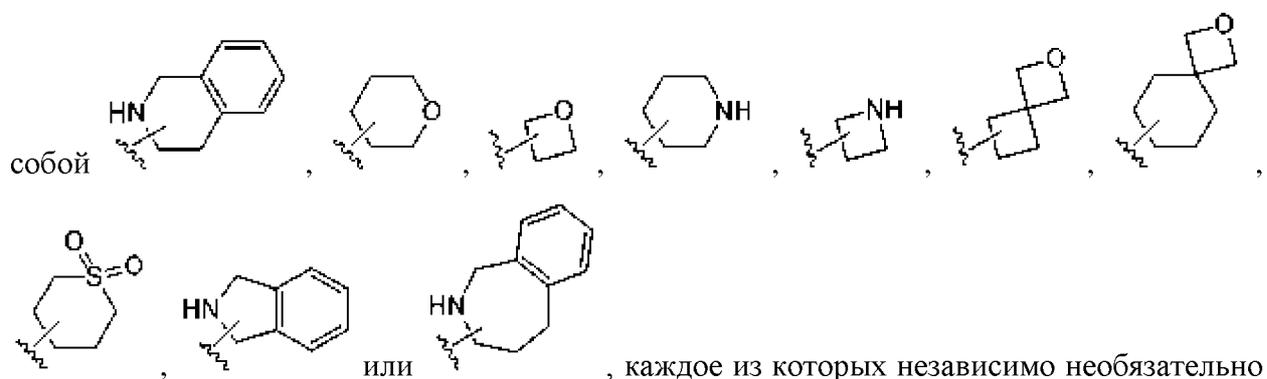
32. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

33. Соединение по варианту осуществления 32 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет

с собой  или , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

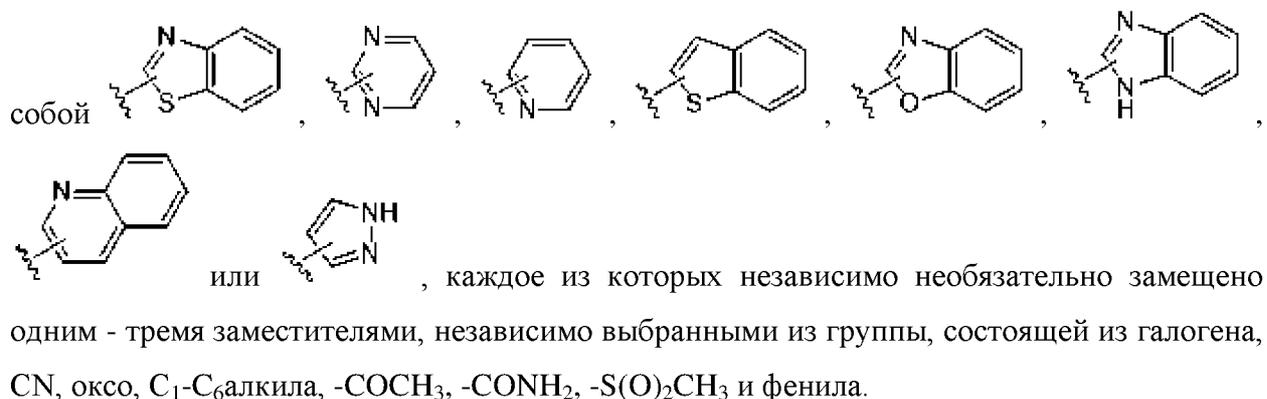
34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

35. Соединение по варианту осуществления 34 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет



36. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-29 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

37. Соединение по варианту осуществления 36 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где кольцо В представляет



38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице 1.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-38 или стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

40. Способ лечения заболевания, опосредованного рецептором глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-38 или стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 39.

41. Способ по варианту осуществления 40, где заболевание представляет собой заболевание печени.

42. Способ по варианту осуществления 41, где заболевание печени представляет собой первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), холестаза, индуцированный лекарственным средством, внутрипеченочный холестаза беременных, холестаза, связанный с парентеральным питанием (PNAC), холестаза, связанный с чрезмерным развитием микрофлоры или сепсисом, аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), реакцию «трансплантат против хозяина», регенерацию печени после трансплантации, врожденный фиброз печени, холедохолитиаз, гранулематозную болезнь печени, внутри- или внепеченочное злокачественное новообразование, синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше, гемохроматоз или дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.

43. Способ по варианту осуществления 40, где заболевание представляет собой диабет.

44. Способ по варианту осуществления 40, где заболевание представляет собой кардиометаболическое заболевание.

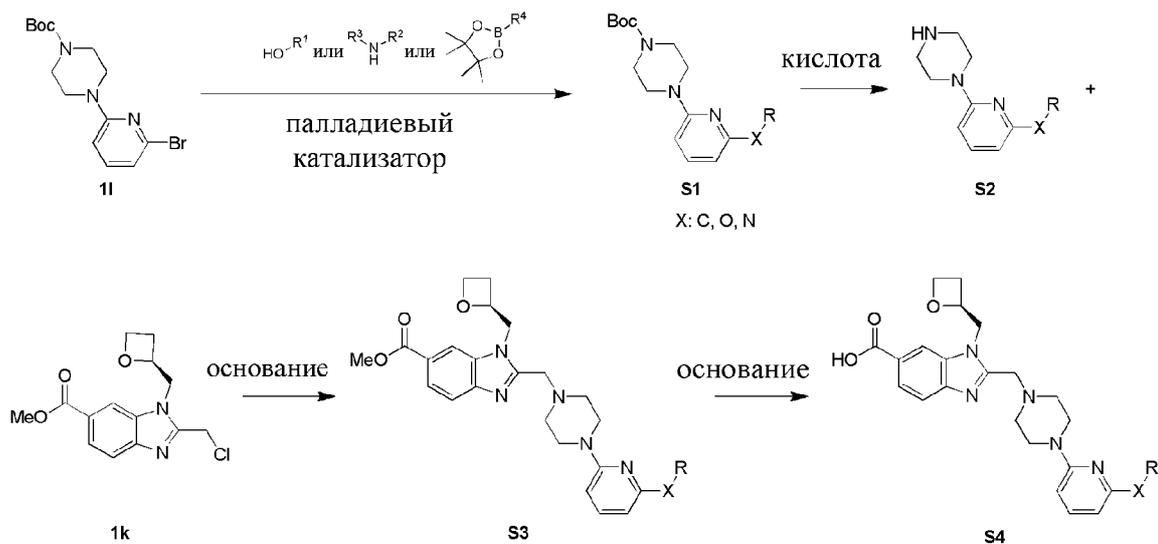
45. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-38 или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного GLP-1R.

## **ПРИМЕРЫ**

Часть I. Общие процедуры

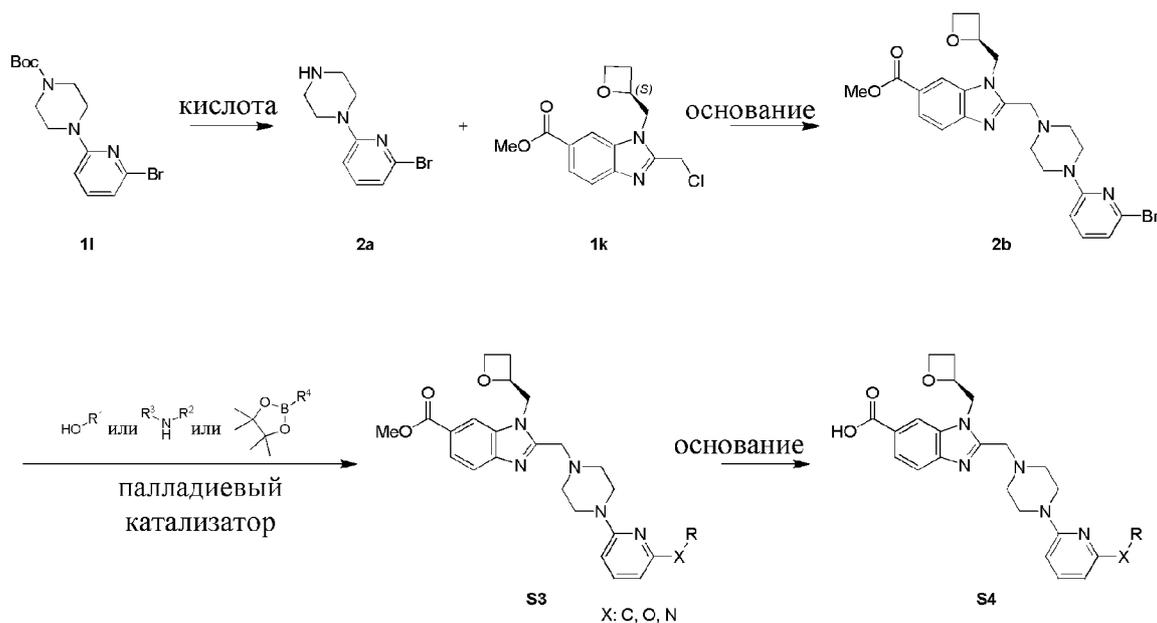
Получение соединений. Схемы синтеза

Схема 1



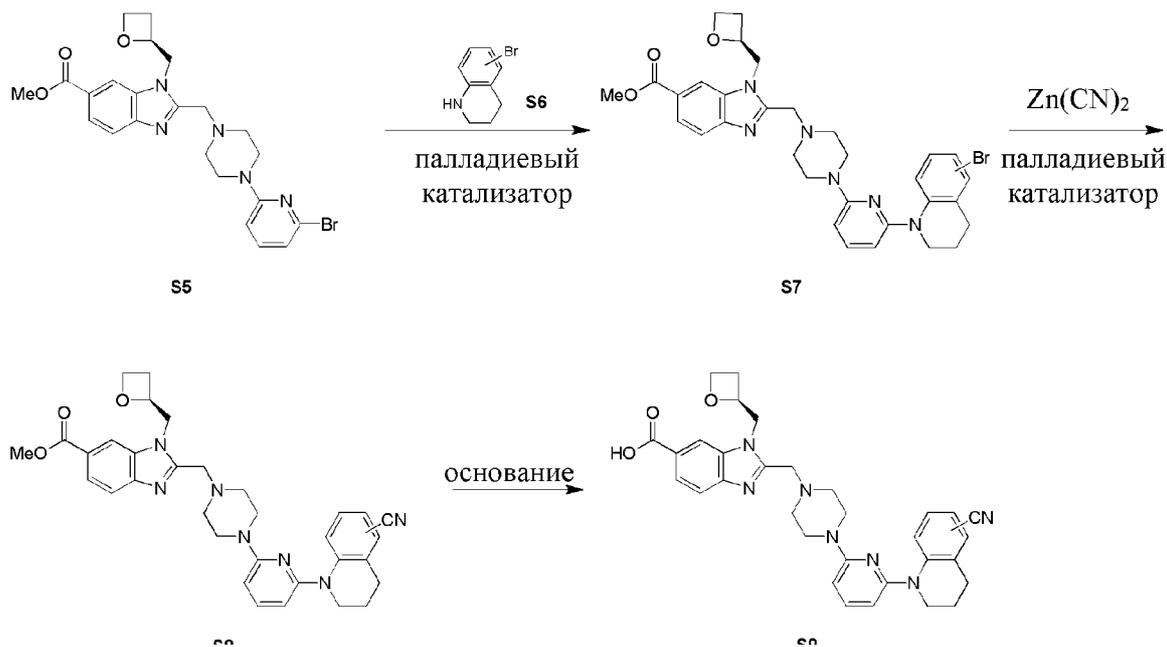
[0078] Соединения формулы (S4) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 1. Соединения формулы (S1) могут быть получены из 2-бромпиридина (1l) при обработке алкиловыми или ариловыми спиртами, алкил- или ариламином и арилбороновыми кислотами или боронатными эфирами в условиях присутствия палладиевого катализатора, например без ограничения XantPhos Pd G4, и неорганического основания, такого как без ограничения цезий карбонат, в органическом растворителе, таком как, без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка N-Вос (S1) кислотой, такой как без ограничения трифторуксусная кислота, и органическими растворителями, такими как без ограничения дихлорметан, обеспечивает получение соединения формулы (S2). Соединения формулы (S3) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (S2) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка сложного эфира (S3) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S4).

Схема 2



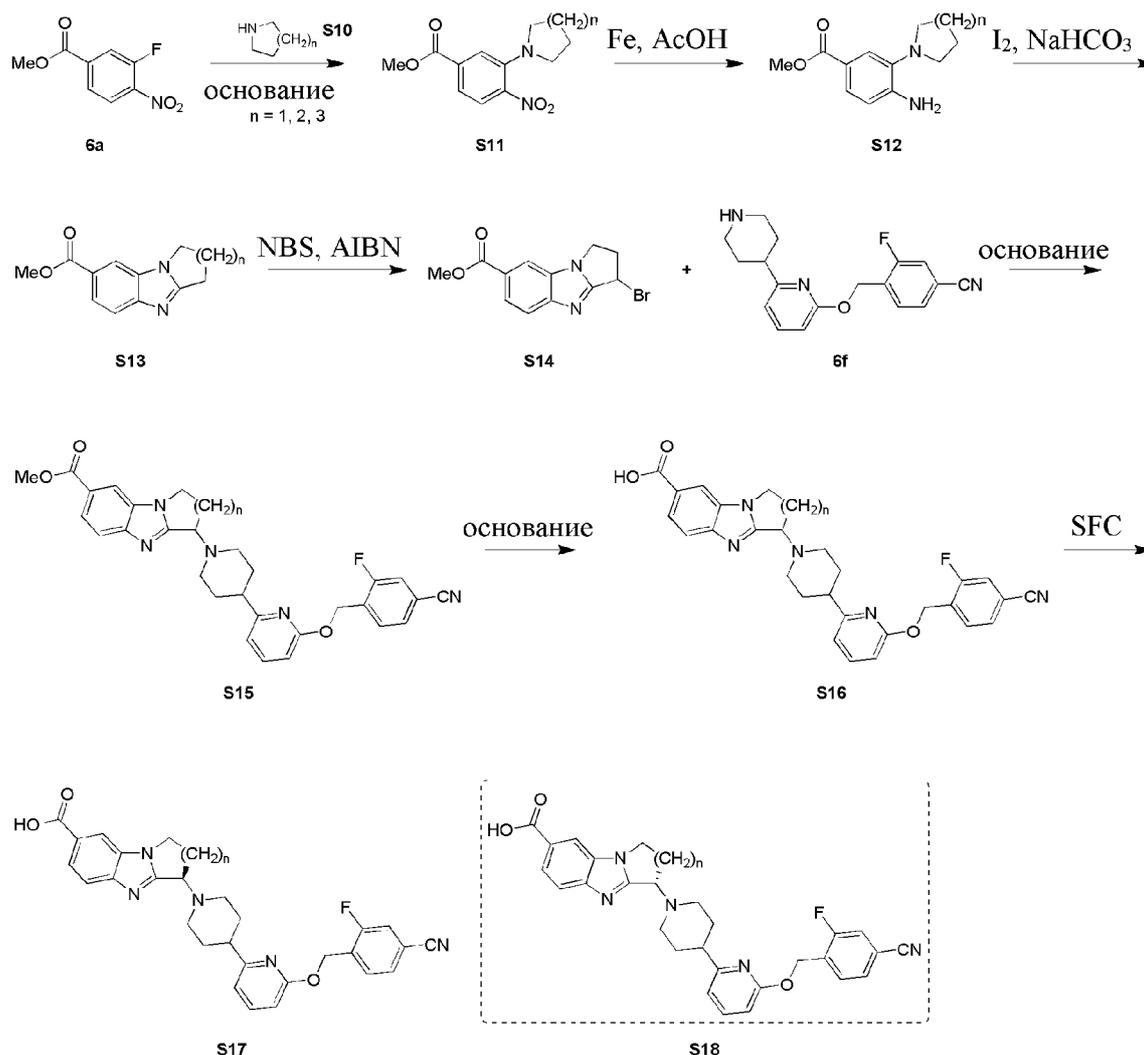
Соединения формулы (S4) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 2. Обработка N-Вос (11) кислотой, такой как без ограничения трифторуксусная кислота, и органическими растворителями, такими как без ограничения дихлорметан, обеспечивает получение соединения формулы (2a). Соединения формулы (2b) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (2a) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Соединения формулы (S3) могут быть получены из 2-бромпиридина (2b) при обработке алкиловыми или ариловыми спиртами, алкил- или ариламином и арилбороновыми кислотами или боронатными эфирами в условиях присутствия палладиевого катализатора, например без ограничения XantPhos Pd G4, и неорганического основания, такое как без ограничения цезий карбонат, в органическом растворителе, таком как, без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка сложного эфира (S3) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S4).

Схема 3



Соединения формулы (S9) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 3. Соединения формулы (S7) могут быть получены из 2-бромпиридина (S5) при обработке ариламином в условиях присутствия палладиевого катализатора, например без ограничения XantPhos Pd G4, и неорганического основания, такого как без ограничения цезий карбонат, в органическом растворителе, таком как без ограничения толуол, при повышенной температуре. Соединения формулы (S8) могут быть получены из бромбензола (S7) при обработке цианидом цинка в условиях присутствия палладиевого катализатора, например без ограничения  $Pd(PPh_3)_4$ , и органического растворителя, такого как без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка сложного эфира (S8) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S9).

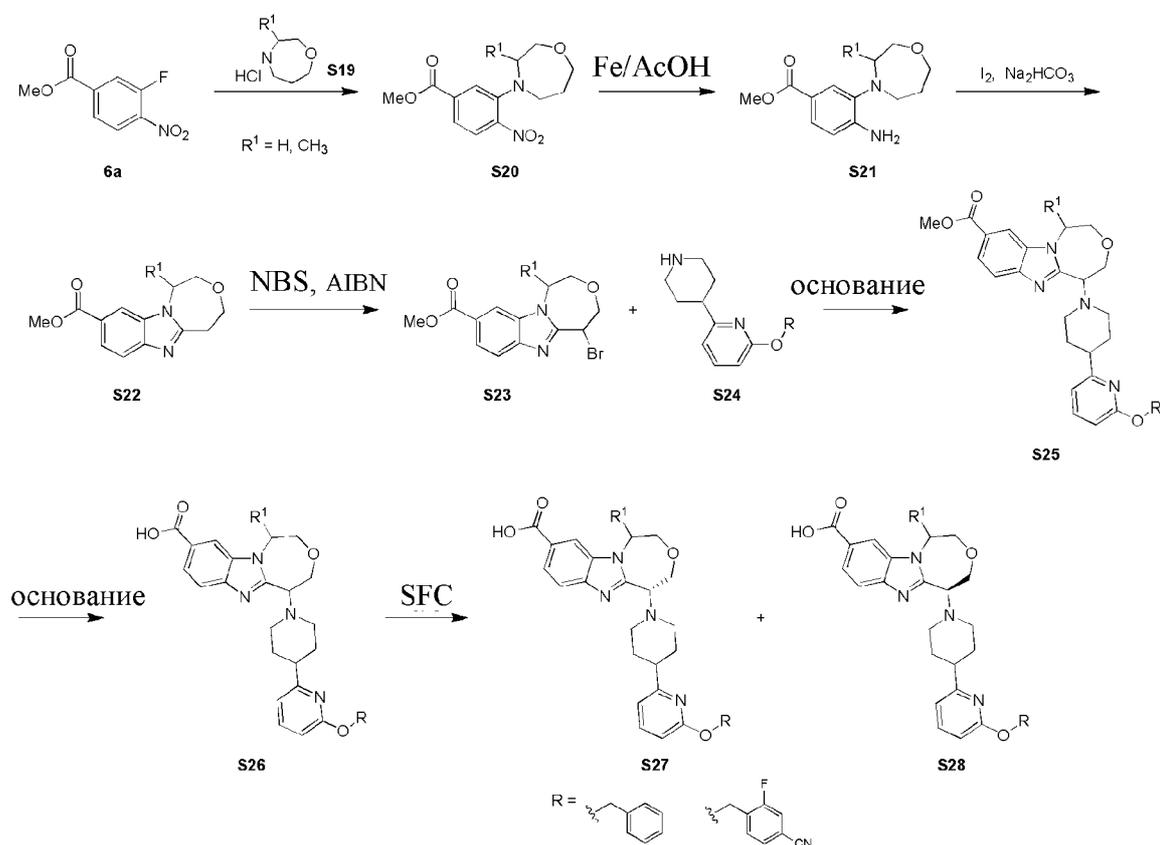
## Схема 4



Соединения формулы (S17 и S18) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 4. Обработка цикламина (S10) фторбензолом (6a) в подходящем растворителе, таком как этанол, основанием, таким как без ограничения триэтиламин, при температуре от приблизительно комнатной температуры до 35°C и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 16 часов, может обеспечивать простое получение нитроанилина (S11). Фенилендиамин (S12) может быть образован путем восстановления нитроанилина (S11) с применением восстановителя, такого как без ограничения железо, в растворителе, таком как без ограничения уксусная кислота, при температуре от приблизительно комнатной температуры до 40°C и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 1 часа. Циклизация фенилендиамина (S12) с соединениями формулы (S13) может быть проведена с применением реагента, такого как без ограничения йод и бикарбонат натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол, при температуре от приблизительно комнатной температуры и в течение, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 16 часов. Соединение на основе брома (S14) может быть получено из соединений формулы (S13) при обработке с помощью NBS в условиях присутствия

инициатора, такого как без ограничения AIBN, в органическом растворителе, таком как без ограничения тетрахлорметан, при температуре образования флегмы и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов. Обработка соединения на основе брома (S14) вторичным амином (6f) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, основанием, таким как без ограничения карбонат калия, в присутствии активатора, такого как без ограничения йодид калия, при температуре образования флегмы и в течение периода времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов, может обеспечивать простое получение сложного эфира (S15). Обработка сложного эфира (S15) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S16). Карбоновую кислоту (S16) и карбоновую кислоту (S16) разделяли с помощью SFC.

Схема 5



Соединения формулы (S27 и S28) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 5. Обработка эпоксиаминового соединения (S19) фторбензолом (6a) в подходящем растворителе, таком как этанол, основанием, таким как без ограничения триэтиламин, при температуре от приблизительно комнатной температуры до 35°C и в течение периода времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 16 часов, может обеспечивать простое получение нитроанилин (S20). Соединения формулы (S21) могут быть образованы путем восстановления

нитроанилина (S20) с применением восстановителя, такого как без ограничения железо в растворителе, таком как без ограничения уксусная кислота, при температуре от приблизительно комнатной температуры до 40°C и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 1 часа. Циклизация фенилендиамина (S22) с соединениями формулы (S21) может быть проведена с применением реагента, такого как без ограничения йод и бикарбонат натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол, при температуре от приблизительно комнатной температуры и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 16 часов. Соединение брома (S23) может быть получено из фенилендиамина (S22) при обработке с помощью NBS в условиях присутствия инициатора, такого как без ограничения AIBN, в органическом растворителе, таком как без ограничения тетрахлорметан, при температуре образования флегмы и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов. Обработка соединения на основе брома (S23) вторичным амином (S24) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, основанием, таким как без ограничения карбонат калия, в присутствии активатора, такого как без ограничения йодид калия, при температуре образования флегмы и в течение периода времени, варьирующегося от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов, может обеспечивать простое получение сложного эфира (S25). Обработка сложного эфира (S25) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S26). Карбоновую кислоту (S27) и карбоновую кислоту (S28) разделяли с помощью SFC.

## Схема 6

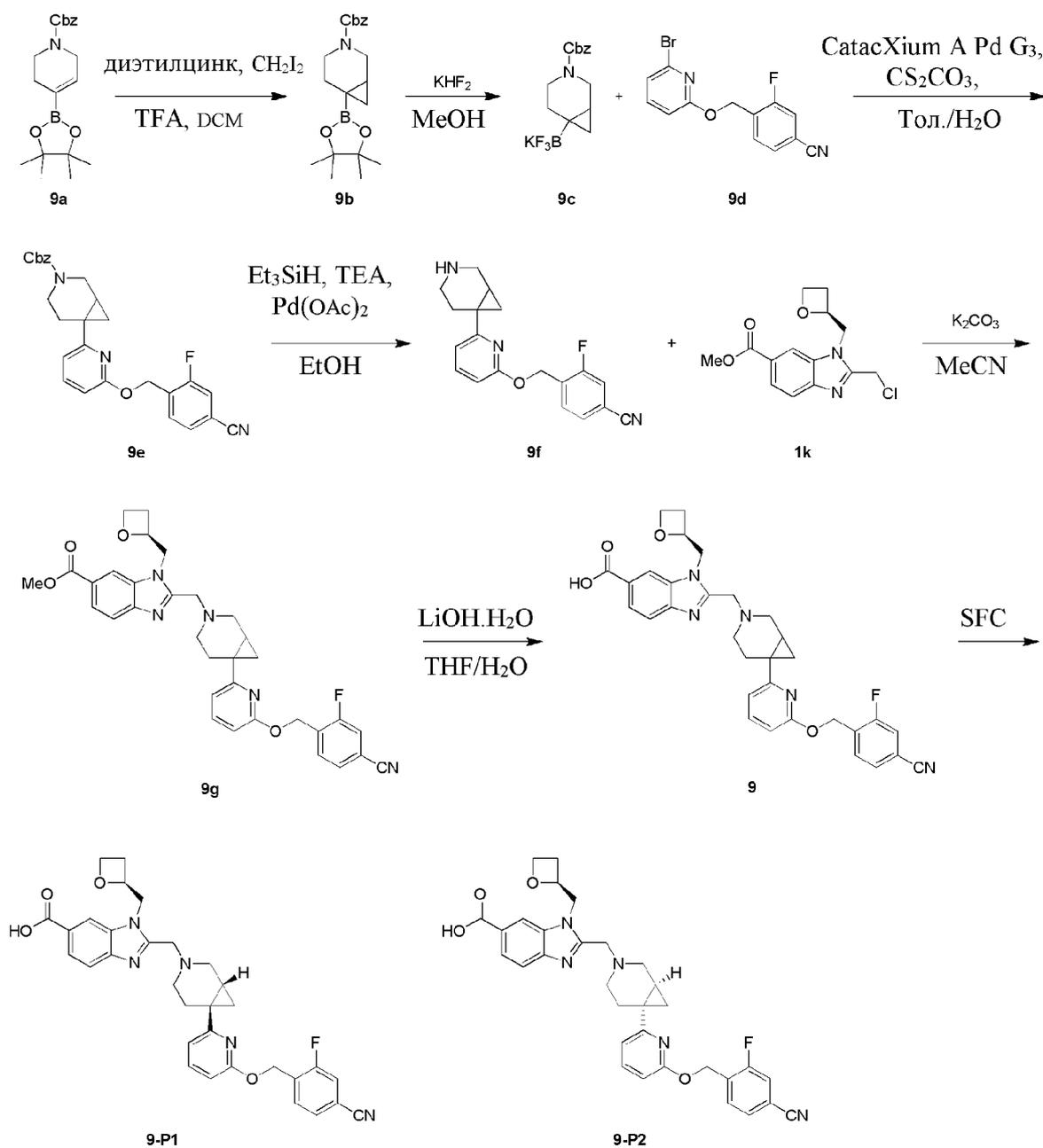


Схема 6 может использоваться для синтеза соединения 9. Подробные процедуры описаны в примере 9.

## Схема 7

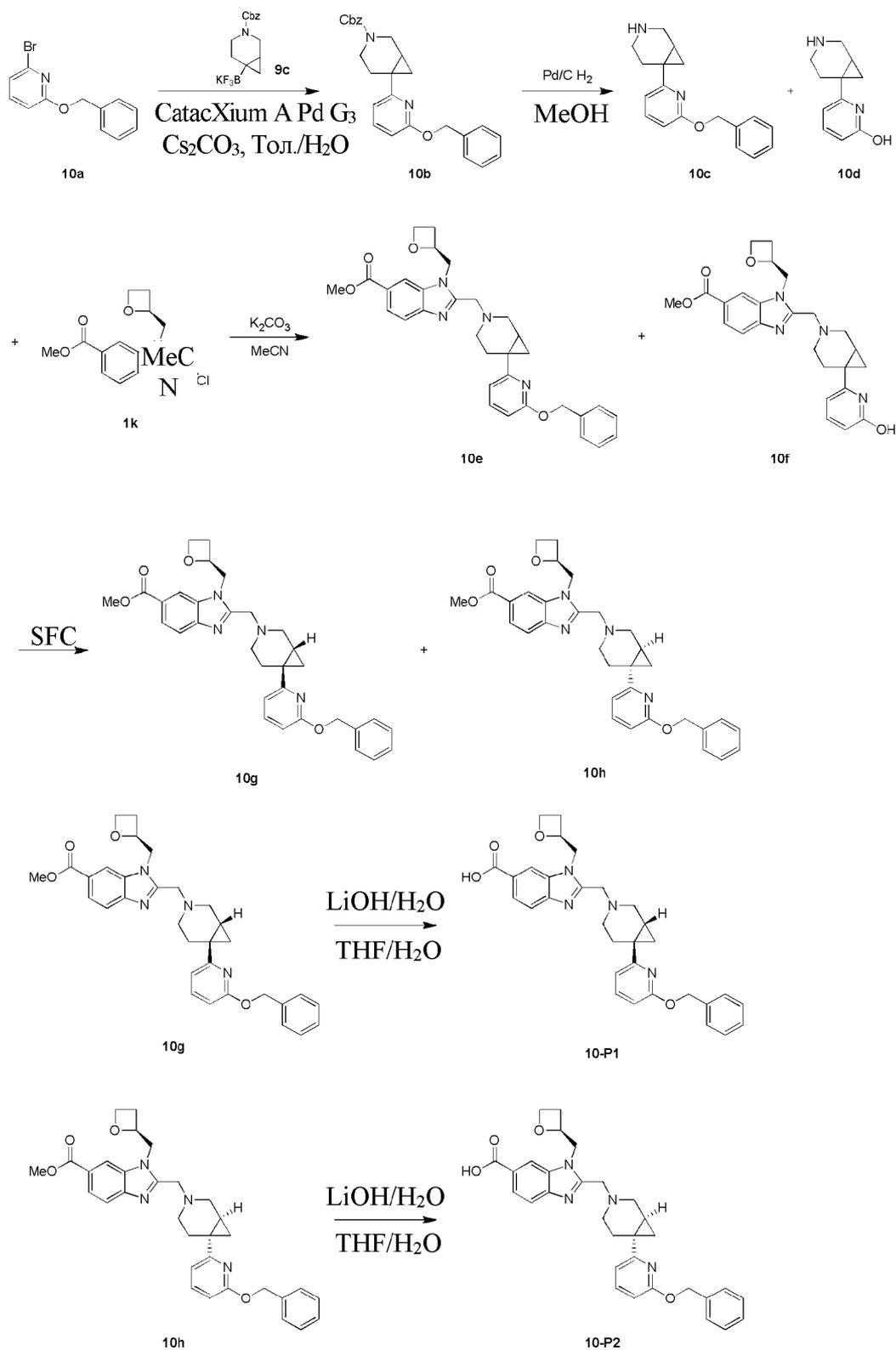


Схема 7 может использоваться для синтеза соединения 10. Подробные процедуры описаны в примере 10.

## Схема 8

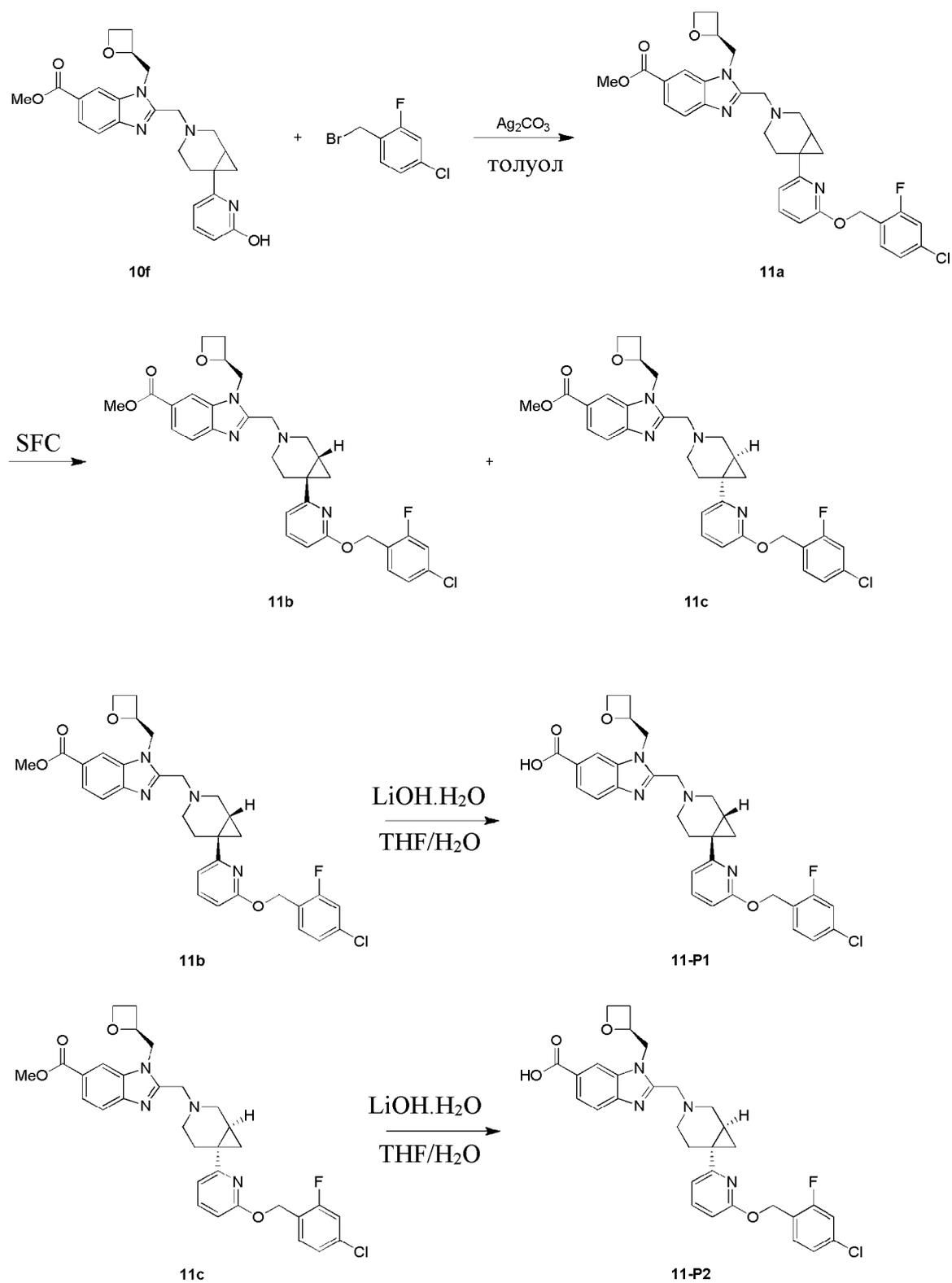
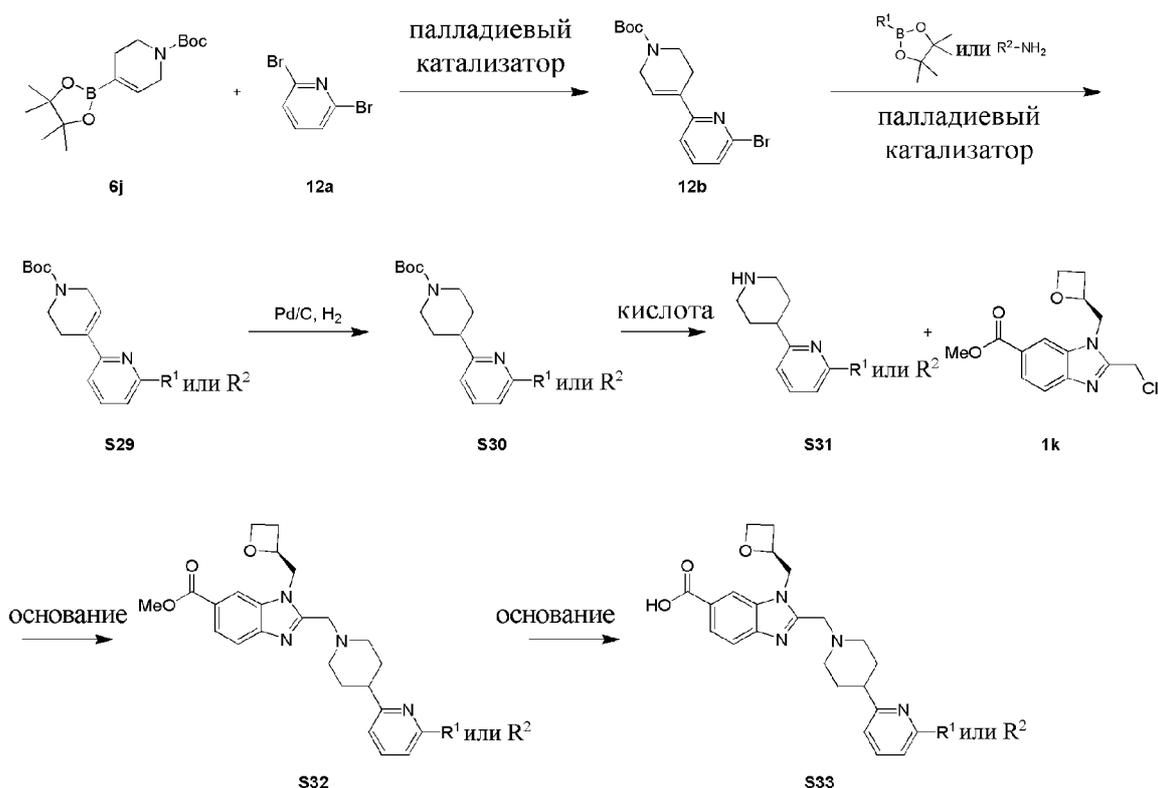


Схема 8 может использоваться для синтеза соединения 11. Подробные процедуры описаны в примере 11.

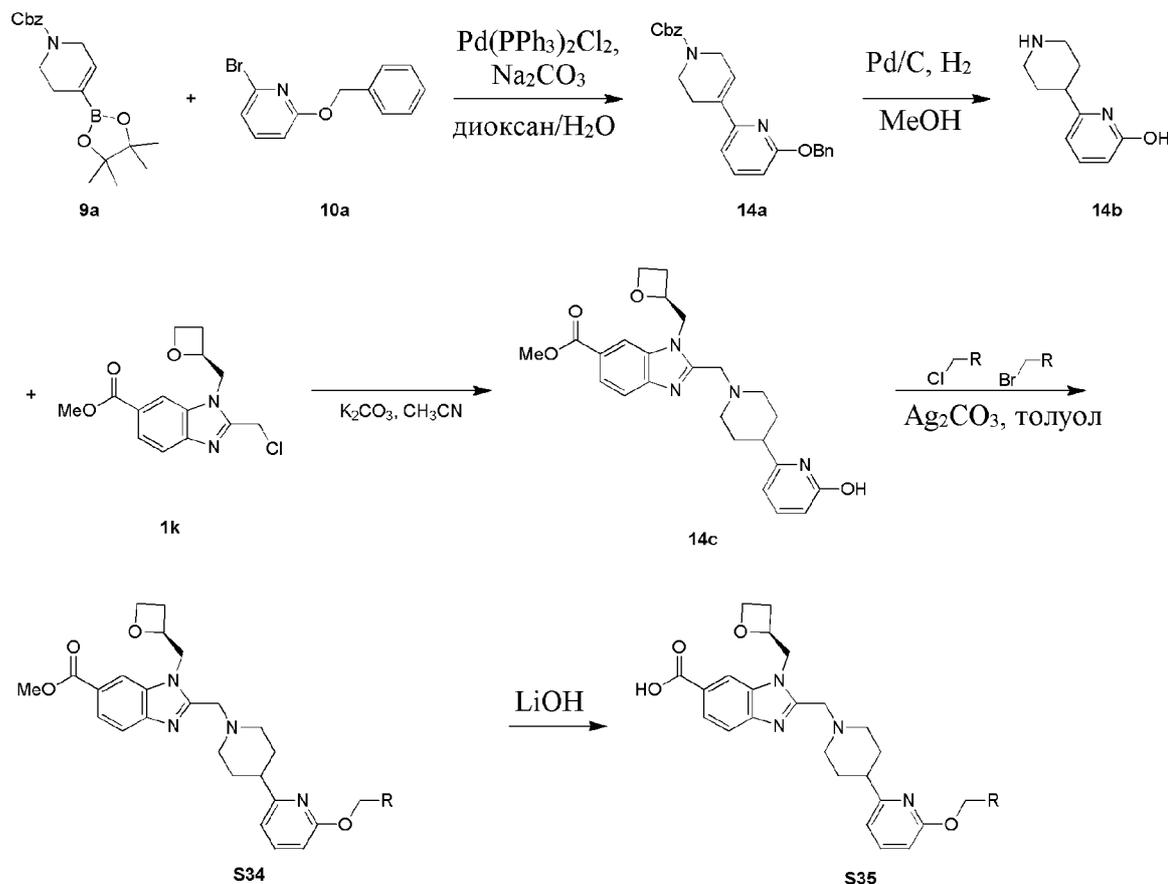
Схема 9



Соединения формулы (S33) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 9. Соединения формулы (12b) могут быть получены из 2,6-дибромпиридина (12a) при обработке боронатными эфирами (6j) в условиях присутствия палладиевого катализатора, такого как без ограничения  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в присутствии воды и неорганического основания, такого как без ограничения карбонат калия, в органическом растворителе, таком как без ограничения DMSO, при повышенной температуре в течение времени, варьирующегося от приблизительно 16 часов, в атмосфере  $\text{N}_2$ . Соединения формулы (S29) могут быть получены из бромпиридина (12b) при обработке боронатными эфирами или аминами в условиях присутствия палладиевого катализатора, такого как без ограничения  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , в присутствии BINAP и неорганического основания, такого как без ограничения карбонат цезия, в органическом растворителе, таком как без ограничения толуол, при повышенной температуре. В присутствии Pd/C и  $\text{H}_2$  трет-бутилкарбамат (S30) может быть образован восстановлением соединения формулы (S29) в растворителе, таком как без ограничения метанол, при комнатной температуре и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 2 часов. Обработка трет-бутилкарбамата (S30) кислотой, такой как без ограничения THF, в присутствии органических растворителей, таких как без ограничения DCM, обеспечивает получение амина формулы (S31). Соединения формулы (S32) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (S31) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка сложного эфира (S32) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических

растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S33).

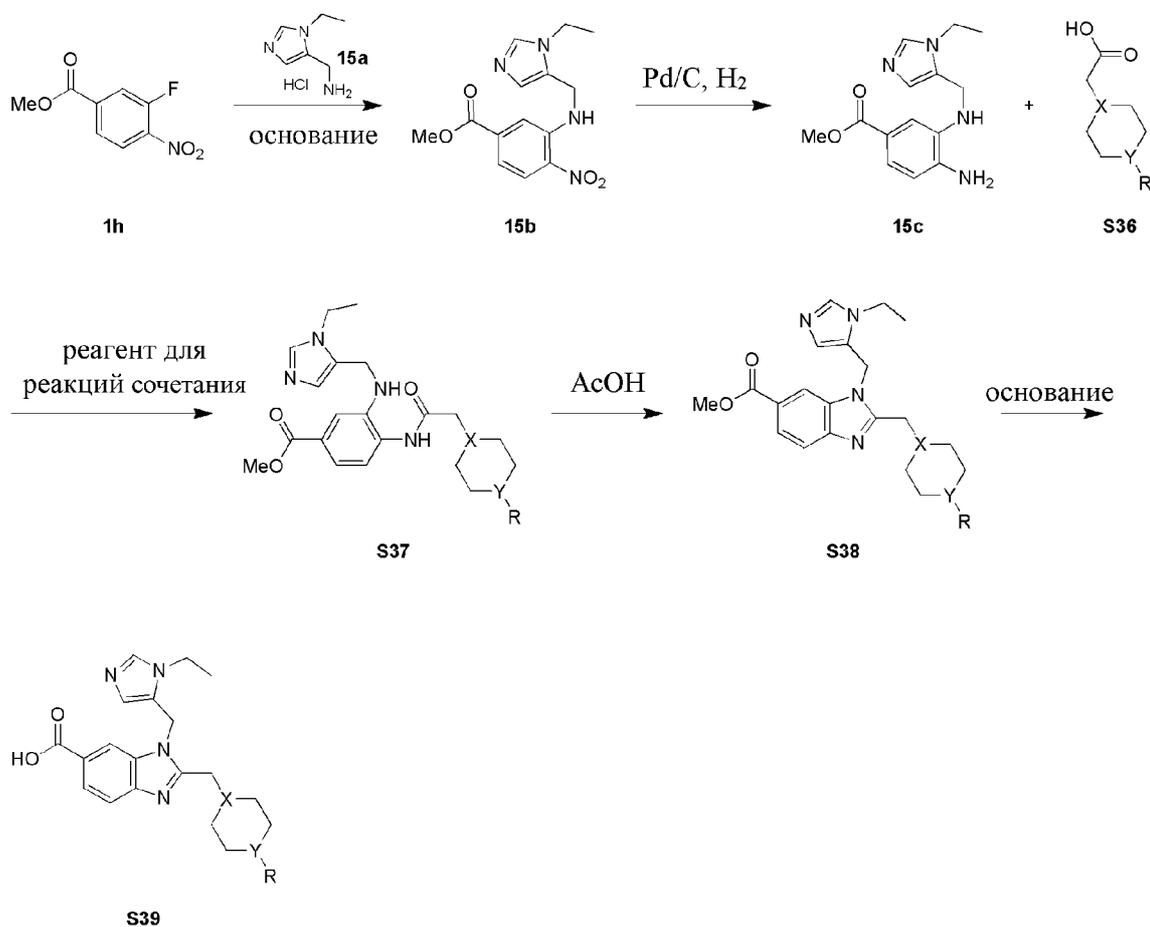
Схема 10



Соединения формулы (S35) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 10. Соединения формулы (14a) могут быть получены из бромпиридина (10a) при обработке боронатными эфирами (9a) в условиях присутствия палладиевого катализатора, такого как без ограничения  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , в присутствии воды и неорганического основания, такого как без ограничения карбонат натрия, в органическом растворителе, таком как без ограничения диоксан, при повышенной температуре в течение времени, варьирующегося от приблизительно 16 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . В присутствии  $\text{Pd/C}$  и  $\text{H}_2$  амин (14b) может быть образован путем восстановления фенилметанола (14a) в растворителе, таком как без ограничения метанол, при комнатной температуре и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 6 часов. Соединения формулы (14c) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (14b) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка бензимидазола (14c) бензилхлоридом или бензилбромидом в присутствии основания, такого как без ограничения  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , в органическом растворителе, таком как без ограничения толуол, при температуре приблизительно  $100^\circ\text{C}$  и в течение периода времени, составляющего приблизительно 16 часов, с получением сложного эфира (S34). Обработка сложного эфира (S34) источниками гидроксида, такими как без ограничения

гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S35).

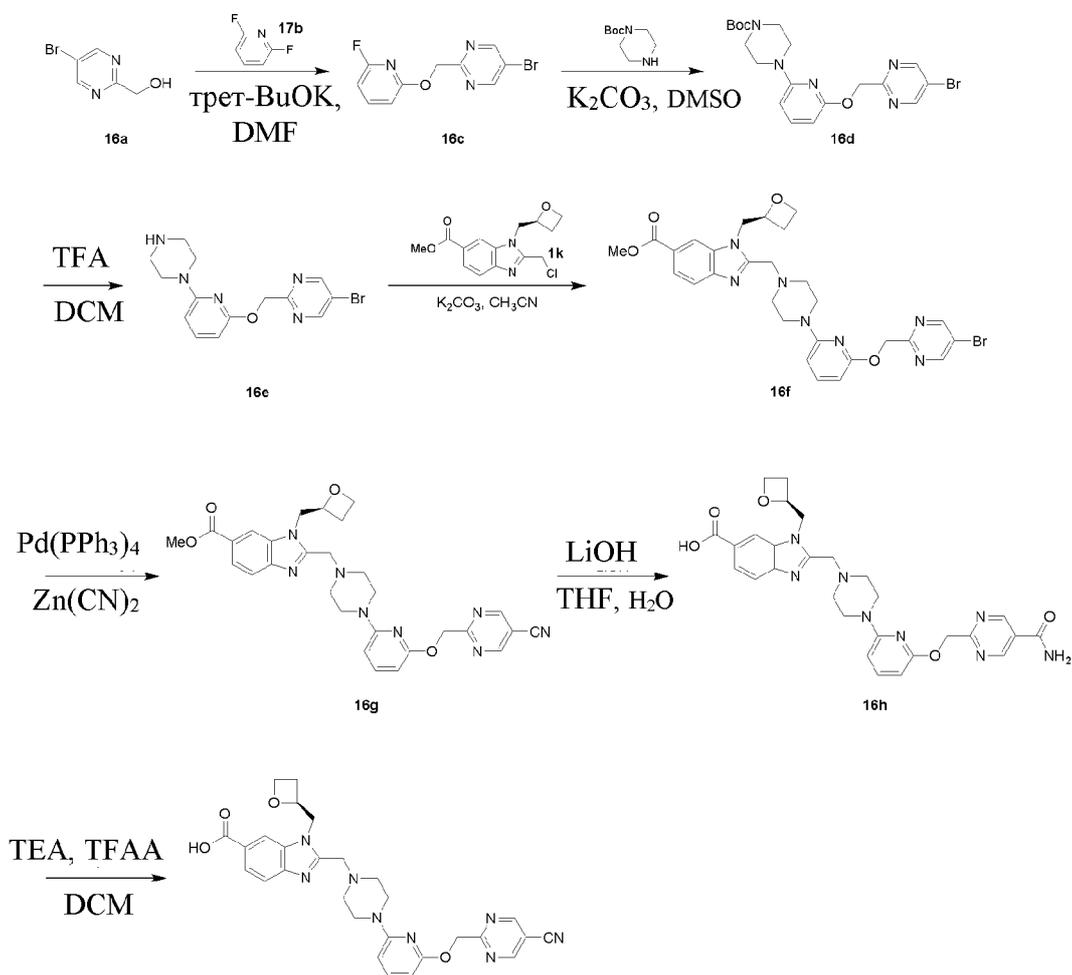
Схема 11



Соединения формулы (S39) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 11. Соединения формулы (15b) могут быть получены из фторбензола (1h) при обработке амином (15a) в присутствии воды и органического растворителя, такого как без ограничения тетрагидрофуран, в присутствии неорганического основания, такого как без ограничения триэтиламин, при повышенной температуре. В присутствии Pd/C и H<sub>2</sub> амин (15c) может быть образован путем восстановления нитробензола (15b) в растворителе, таком как без ограничения метанол, при комнатной температуре и в течение времени, варьирующегося от приблизительно 2 часов. Реакция карбоновой кислоты (S36) с реагентом для реакций сочетания, таким как без ограничения НАТУ, основанием, таким как без ограничения диизопропилэтиламин, и амином (15c) обеспечивает получение амида формулы (S37). Соединение (S37) может быть обработано с помощью AcOH при температуре приблизительно 65°C и в течение периода времени, составляющего приблизительно 16 часов, что может обеспечивать получение соединений формулы (S38). Обработка сложного эфира (S38) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и

органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S39).

## Схема 12



## Соединение 16

Схема 12 может использоваться для синтеза соединения 16. Подробные процедуры описаны в примере 16.

## Схема 13

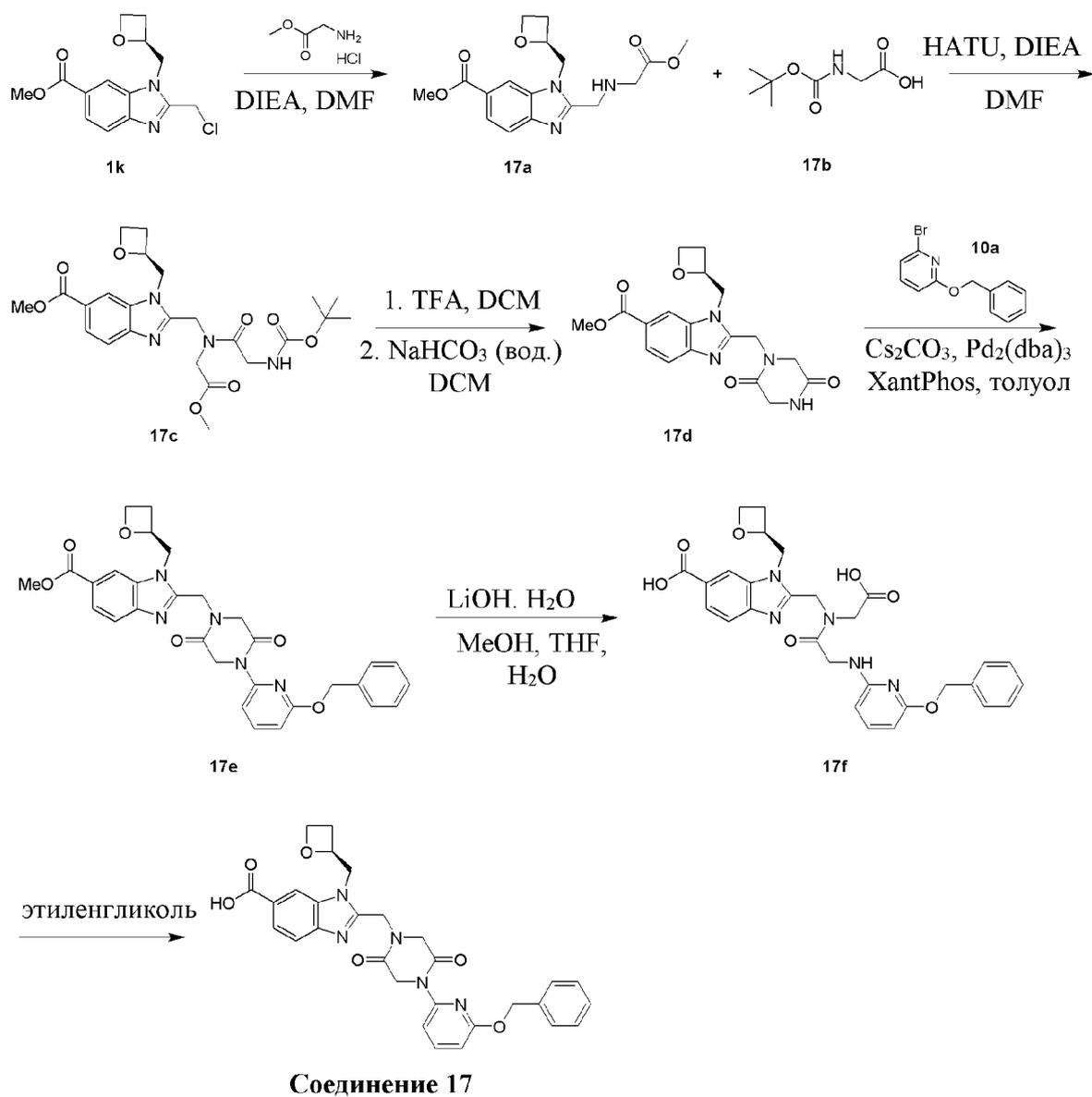
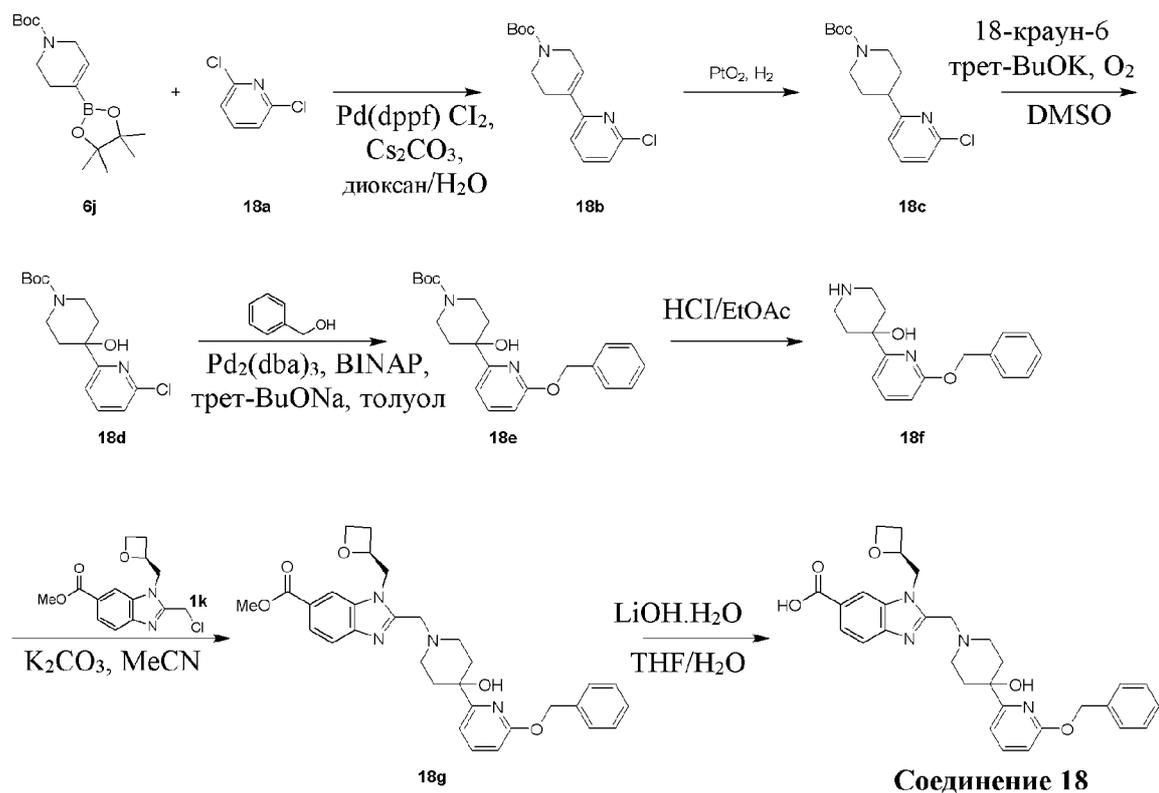


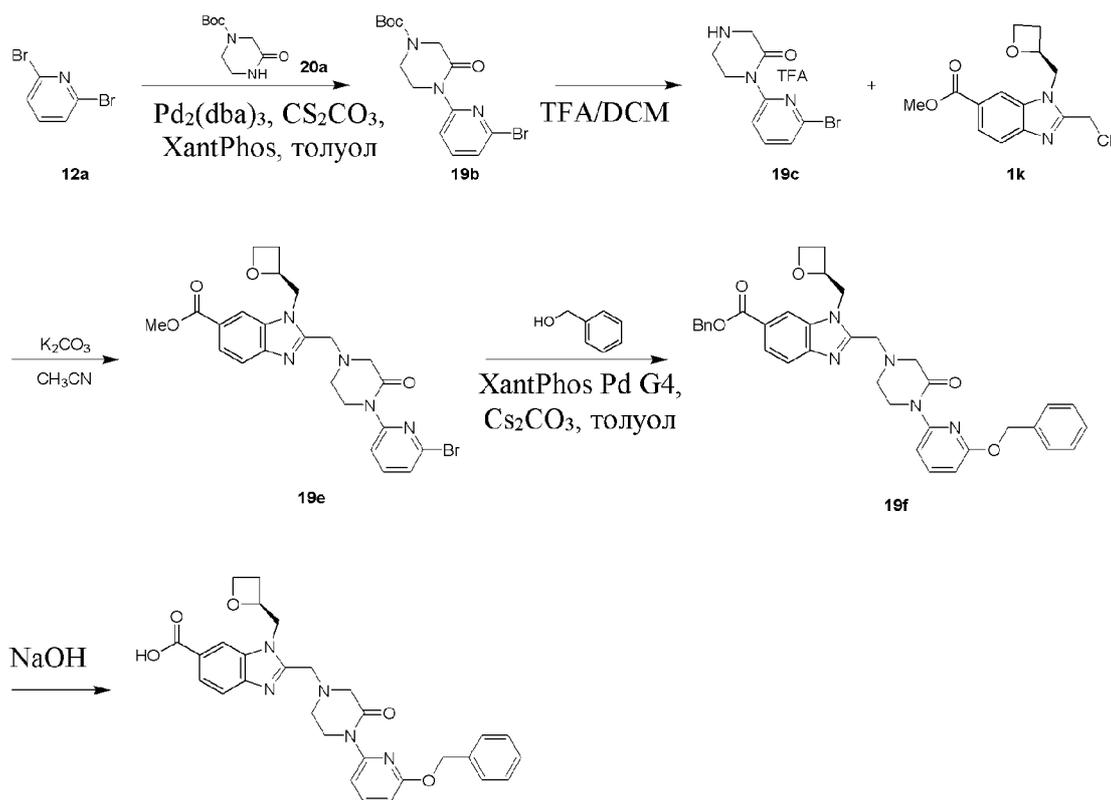
Схема 13 может использоваться для синтеза соединения 17. Подробные процедуры описаны в примере 17.

## Схема 14



[00190] Схема 14 может использоваться для синтеза соединения 18. Подробные процедуры описаны в примере 18.

## Схема 15



[0191] Схема 15 может использоваться для синтеза соединения 19. Подробные процедуры описаны в примере 19.

## Схема 16

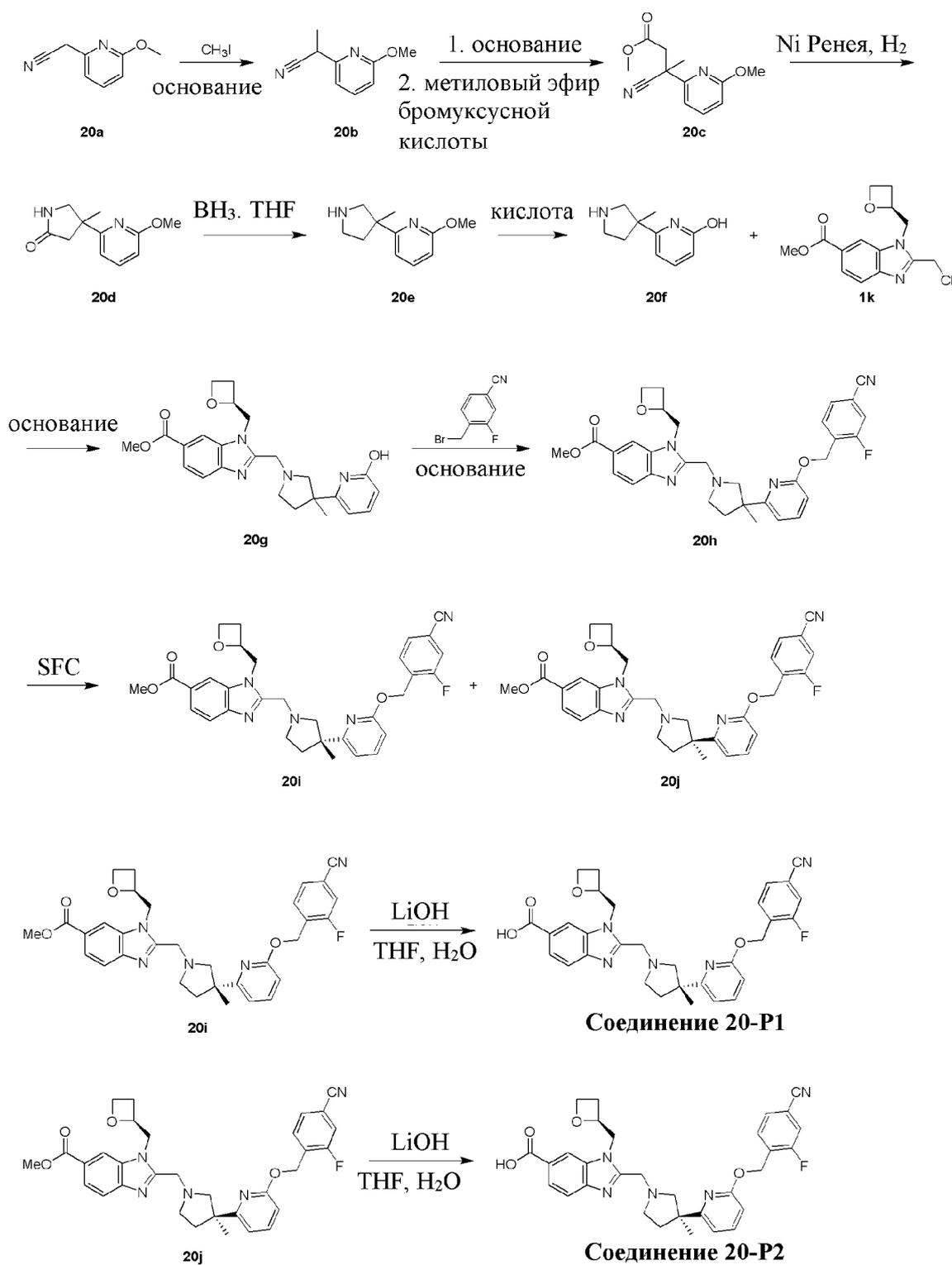


Схема 16 может использоваться для синтеза соединения 20. Подробные процедуры описаны в примере 20.



гидроксипиперидин-1-карбоксилатом в подходящем растворителе, таком как без ограничения диметилформамид, основанием, таким как без ограничения карбонат цезия, при повышенной температуре может обеспечивать простое получение соединений формулы (S44). Соединения формулы (S44\_1) могут быть получены из соединений формулы (S44) при обработке N-хлорсукцинимидом (NCS), select-F или DMF-POCl<sub>3</sub> в подходящем растворителе, таком как без ограничения хлороформ, при повышенной температуре. Соединения формулы (S44\_2) могут быть получены из соединений формулы (S44\_1) при обработке палладиевым катализатором или DAST в подходящем растворителе, таком как без ограничения диоксан, при повышенной температуре. N-Вос (S44\_2) с кислотой, такой как без ограничения трифторуксусная кислота, и органическими растворителями, таким как без ограничения дихлорметан, обеспечивают получение соединения формулы (S45). Соединения формулы (S46) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (S45) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка сложного эфира (S46) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S47).

Схема 18

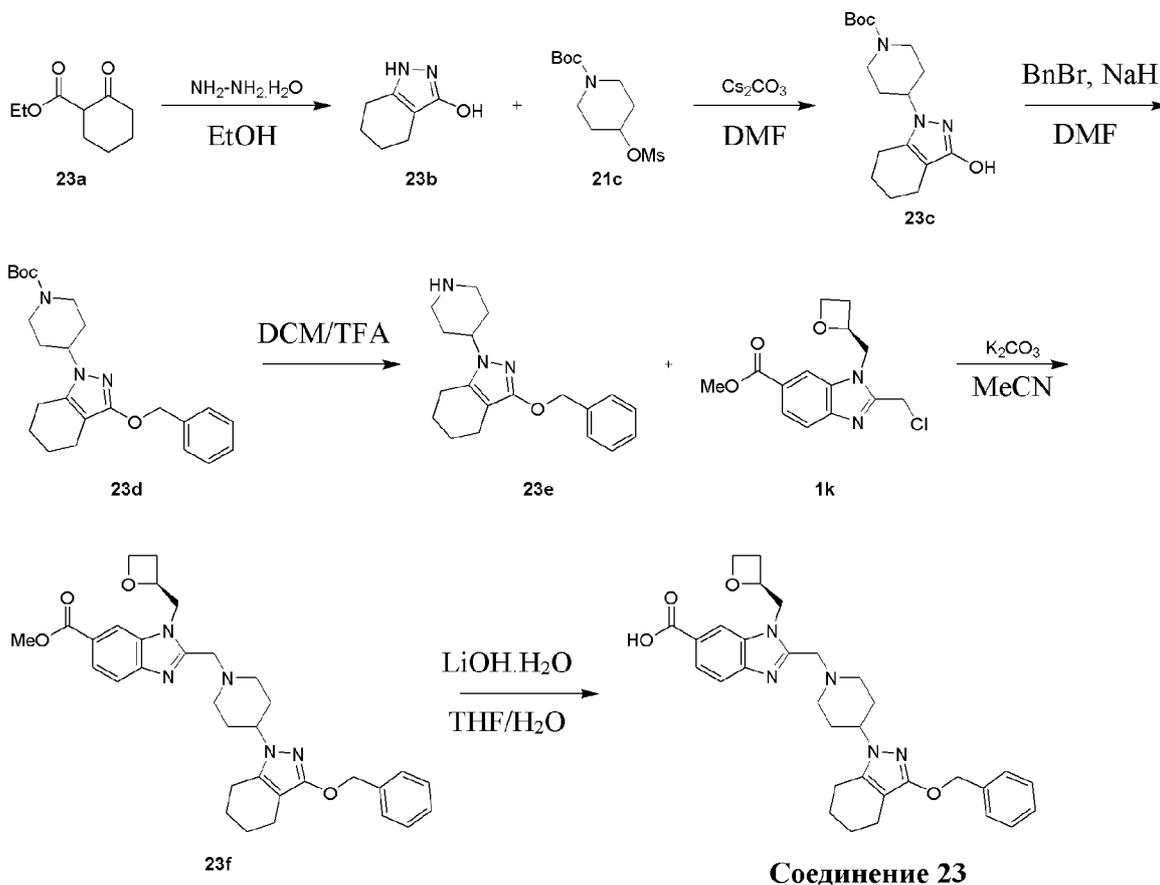
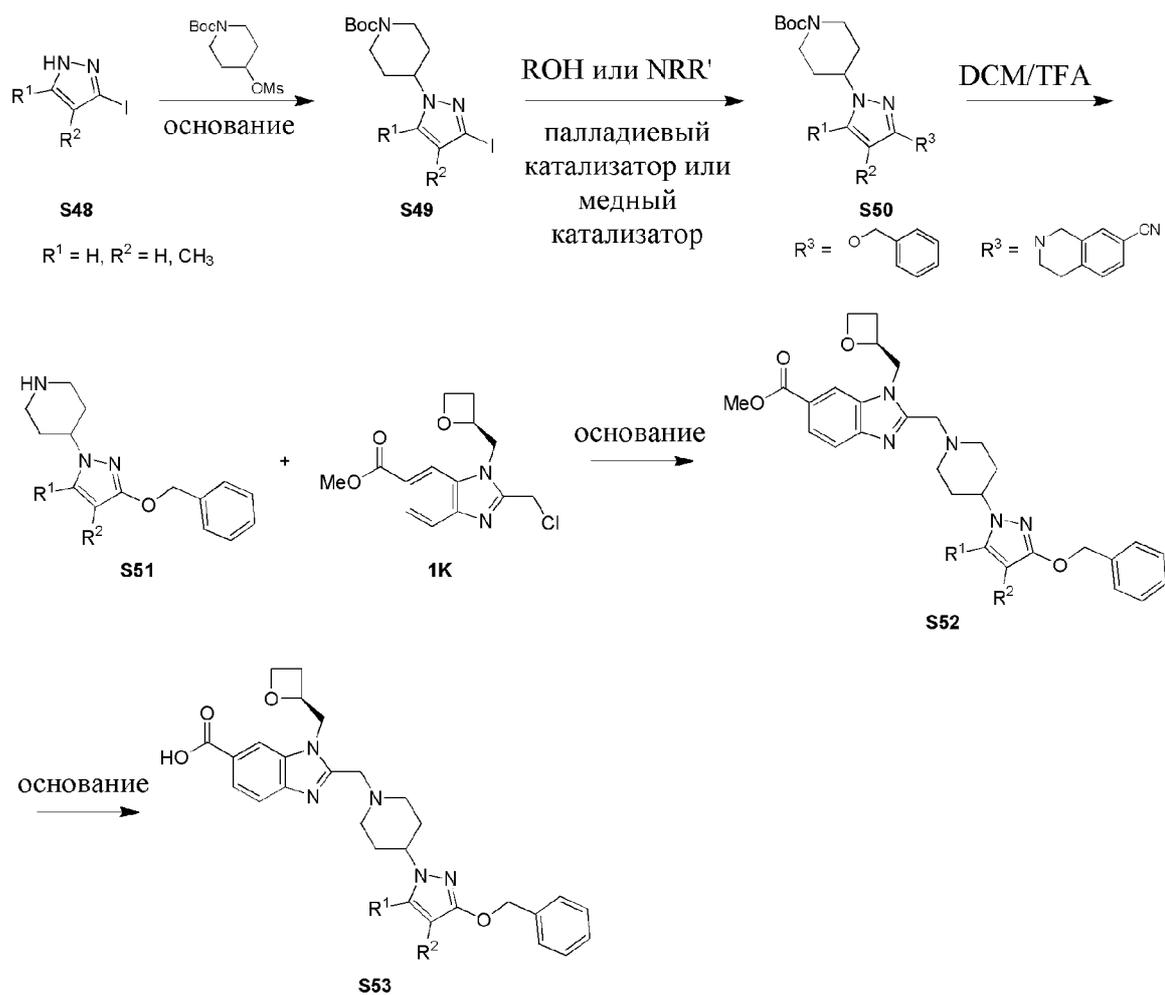


Схема 18 может использоваться для синтеза соединения 23. Подробные процедуры описаны в примере 23.

## Схема 19



Соединения формулы (S53) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 19. Обработка пиразола (S48) трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилатом в подходящем растворителе, таком как без ограничения диметилформамид, основанием, таким как без ограничения карбонат цезия, при повышенной температуре может обеспечивать простое получение соединений формулы (S49). Соединения формулы (S50) могут быть получены из йодпиразола (S49) при обработке спиртом или амином в условиях присутствия палладиевого катализатора, такого как без ограничения XPhos Pd G3, в неорганическом основании, таком как без ограничения натрий 2-метилпропан-2-олат, в органическом растворителе, таком как без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка N-Вос (S50) кислотой, такой как без ограничения трифторуксусная кислота, и органическими растворителями, такими как без ограничения дихлорметан, обеспечивает получение соединения формулы (S51). Соединения формулы (S52) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (S51) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка сложного эфира (S52) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких

как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S53).

Схема 20

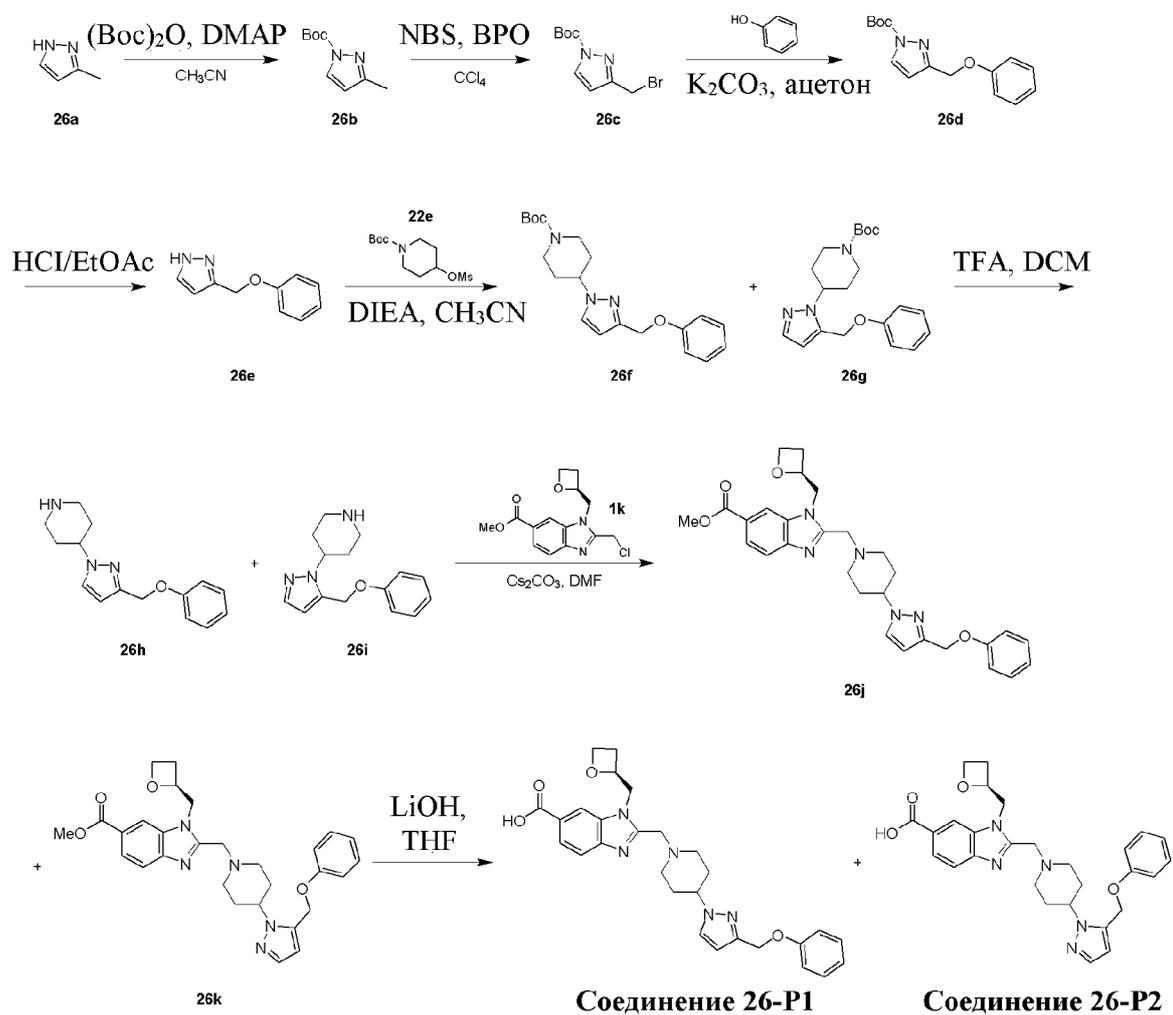
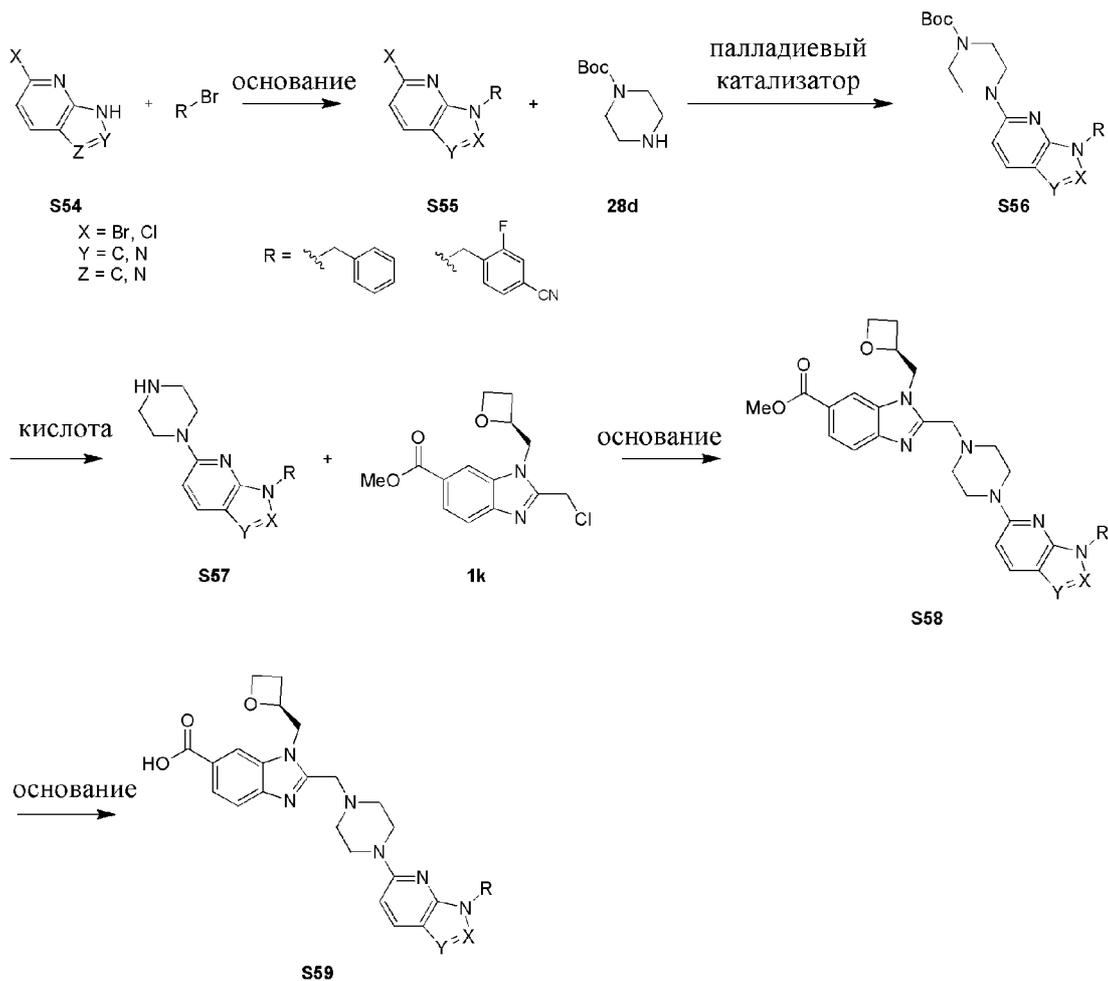


Схема 20 может использоваться для синтеза соединения 26. Подробные процедуры описаны в примере 26.

Схема 21



Соединения формулы (S59) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 21. Обработка S54 различными первичными бензилбромидами в подходящем растворителе, таком как без ограничения ацетонитрил, основанием, таким как без ограничения карбонат цезия, при повышенной температуре, может обеспечивать простое получение соединений формулы (S55). Соединения формулы (S56) могут быть получены из галогенида (S55) при обработке пиперазином в условиях присутствия палладиевого катализатора, такого как без ограничения трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), в присутствии лиганда, такого как без ограничения 2-(дициклогексилфосфанил)-2,4,6-трис(изопропил)бифенил, и неорганического основания, такого как без ограничения натрий 2-метилпропан-2-олат, в органическом растворителе, таком как без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка N-Вос (S56) кислотой, такой как без ограничения трифторуксусная кислота, и органическими растворителями, такими как без ограничения дихлорметан, обеспечивает получение соединения формулы (S57). Соединения формулы (S58) могут быть получены из бензилхлорида (1k) при обработке амином (S57) в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат калия. Обработка сложного эфира (S58) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в

присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S59).

Схема 22

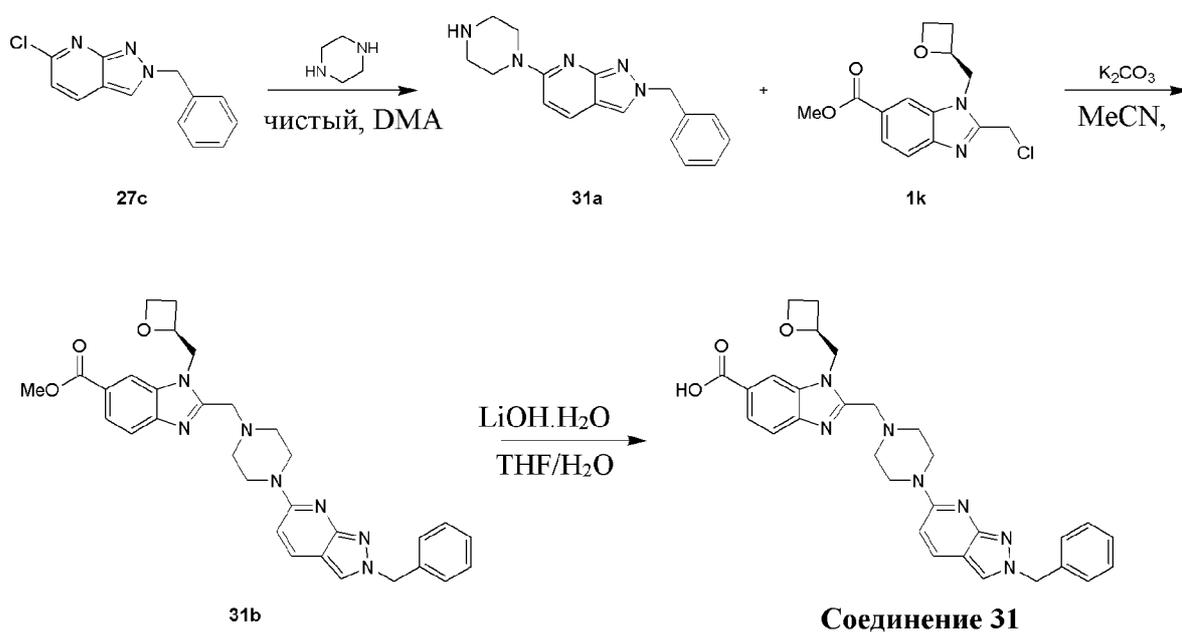


Схема 22 может использоваться для синтеза соединения 31. Подробные процедуры описаны в примере 31.

Схема 23

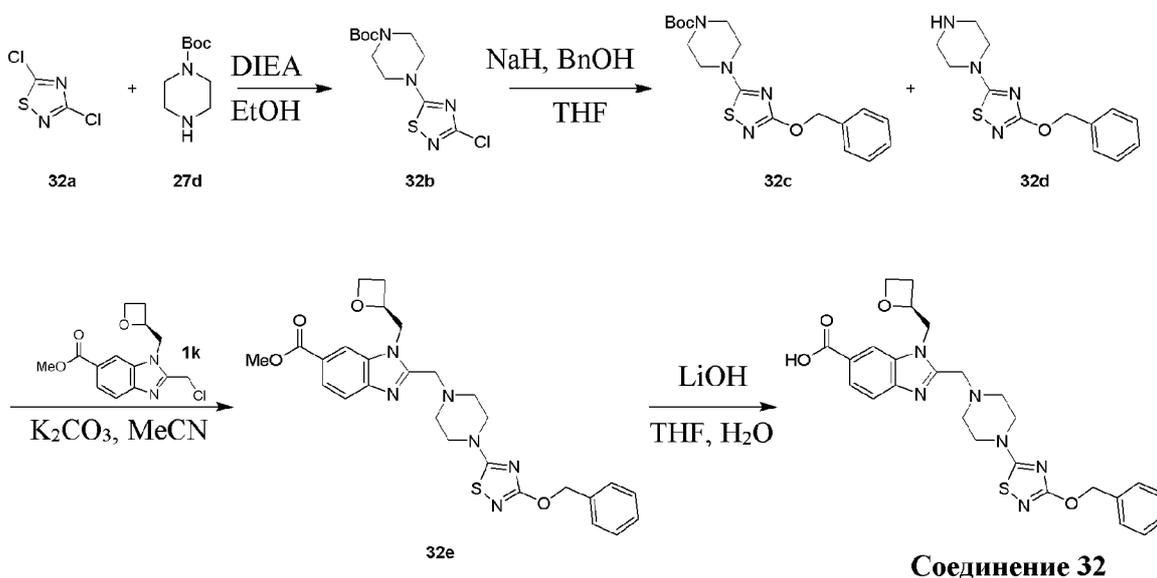
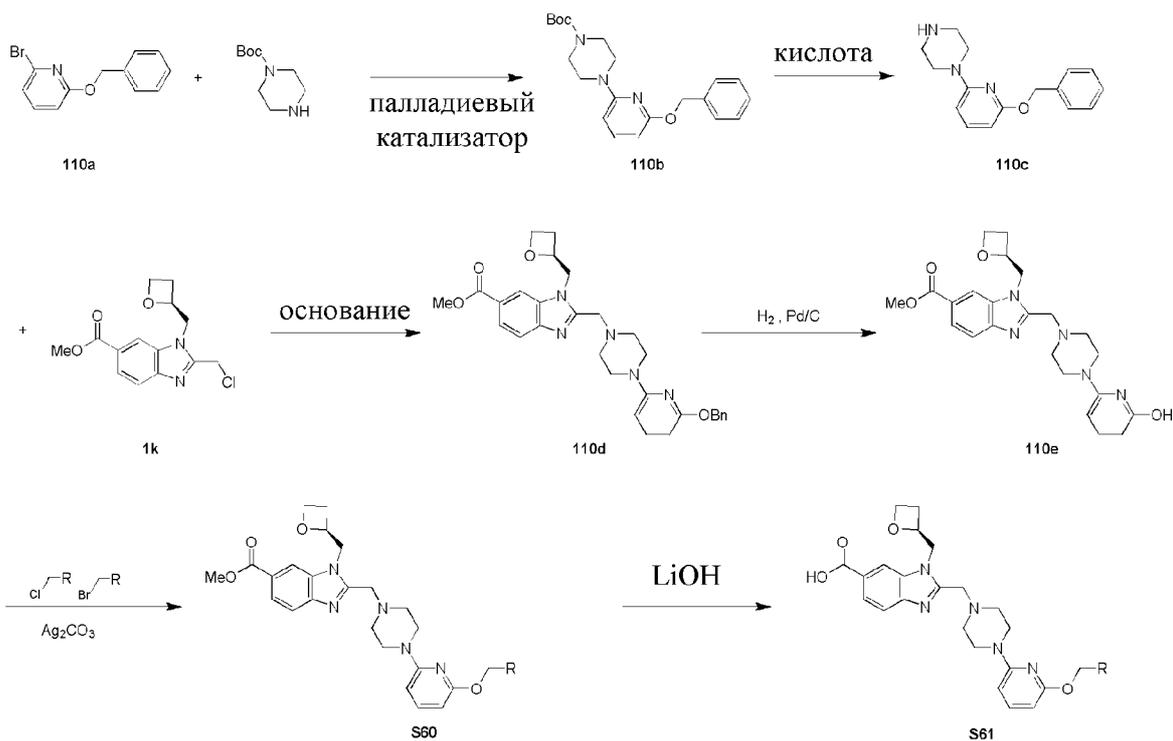


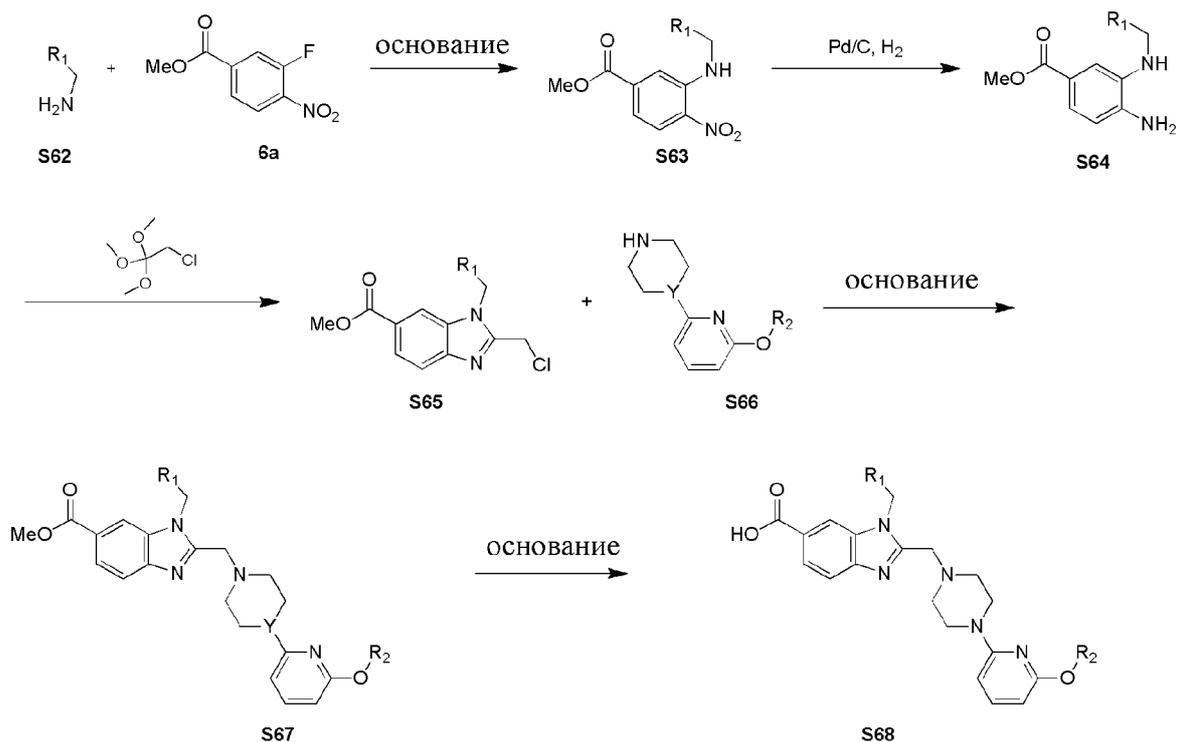
Схема 23 может использоваться для синтеза соединения 32. Подробные процедуры описаны в примере 32.

## Схема 24



Соединения формулы (S61) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 24. Для получения промежуточного соединения 110e обращаются к процедуре примера 110. Соединения формулы (S60) могут быть получены из пиридона (110e) при обработке бензилбромидом или хлоридом в подходящем растворителе, таком как без ограничения толуол, основанием, таким как без ограничения карбонат серебра, при повышенной температуре. Обработка сложного эфира (S60) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S61).

## Схема 25



Соединения формулы (S68) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, как показано на схеме 25. Обработка амина (S62) паранитрофторбензолом в подходящем растворителе, таком как без ограничения тетрагидрофуран, основанием, таким как без ограничения триэтиламин, при повышенной температуре может обеспечивать простое получение соединений формулы (S63). Соединения формулы (S64) могут быть получены из орто-нитроанилина (S63) при обработке палладиевым катализатором и водородом в подходящем растворителе, таком как без ограничения метанол, при комнатной температуре или повышенной температуре. Соединения на основе бензимидазола (S65) могут быть получены из соединений (S64) при обработке 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтаном в подходящем растворителе, таком как без ограничения толуол, при повышенной температуре. Обработка пиразола (S65) амином (S66) в подходящем растворителе, таком как без ограничения ацетонитрил, основанием, таким как без ограничения карбонат калия, при повышенной температуре может обеспечивать простое получение соединений формулы (S67). Обработка сложного эфира (S67) источниками гидроксида, такими как без ограничения гидроксид лития, в присутствии воды и органических растворителей, таких как без ограничения метанол и/или тетрагидрофуран, обеспечивает получение карбоновой кислоты формулы (S68).

## Схема 26

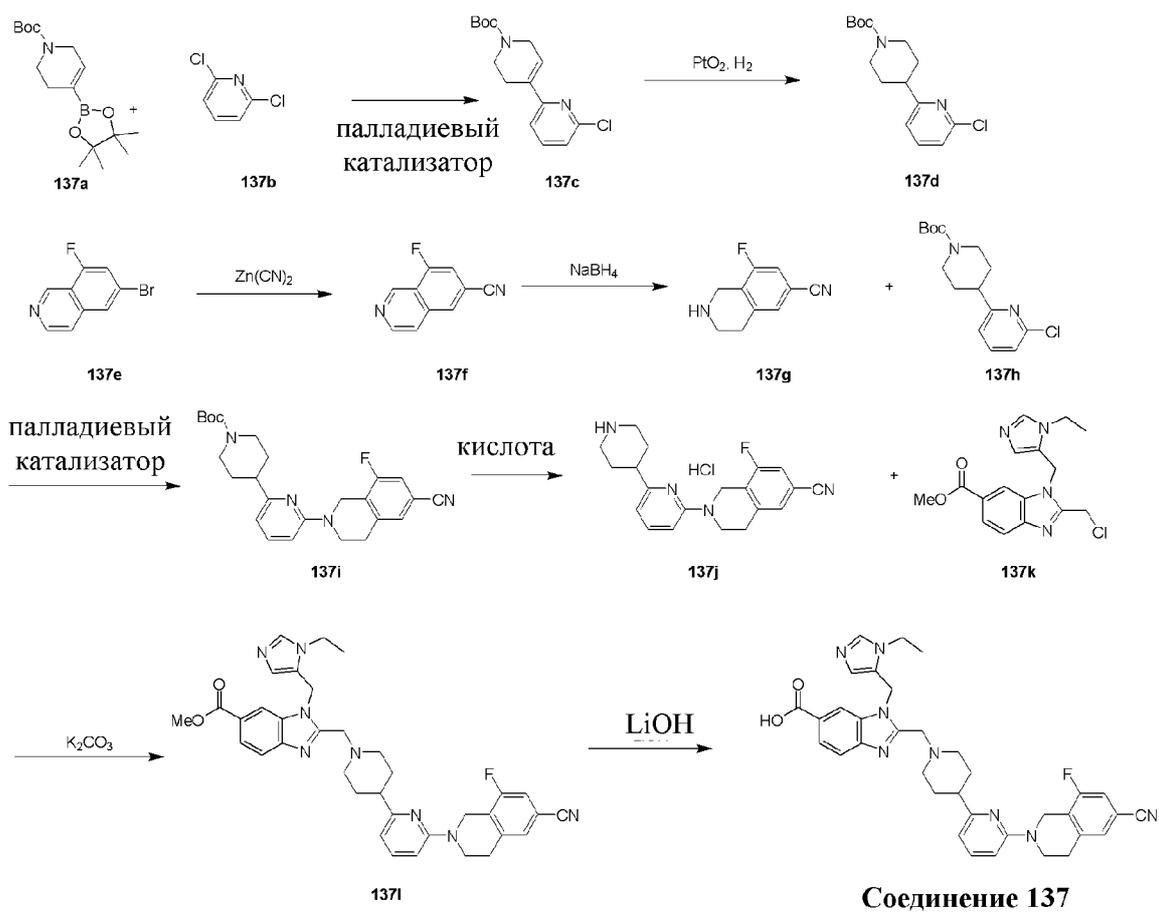


Схема 26 может использоваться для синтеза соединения 137. Подробные процедуры описаны в примере 137.

## Схема 27

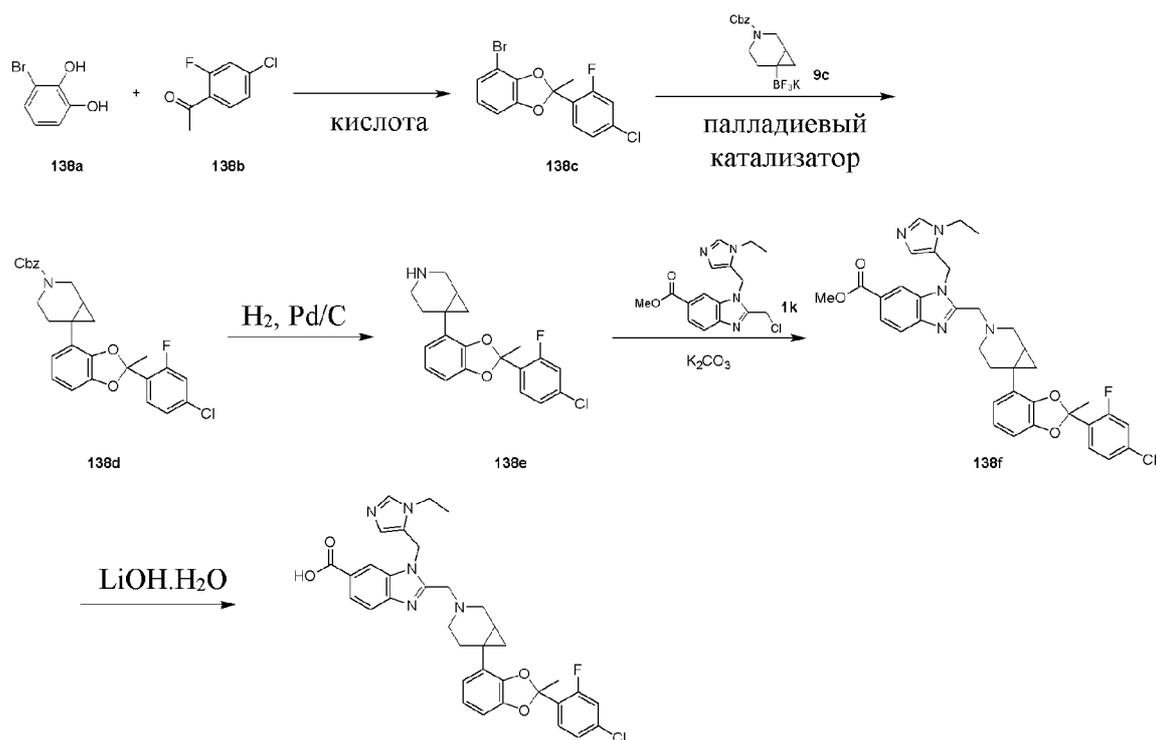
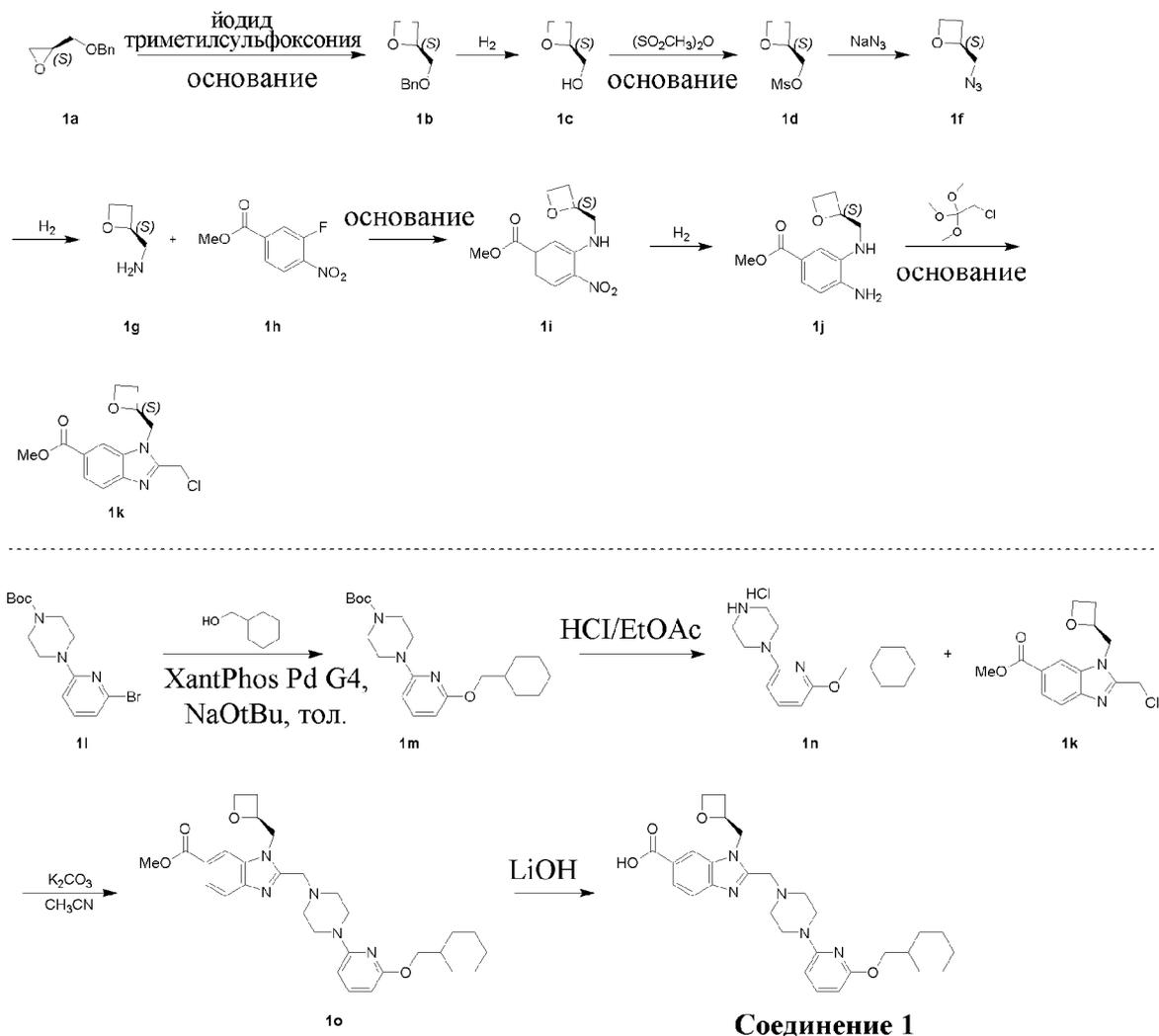


Схема 27 может использоваться для синтеза соединения 138. Подробные процедуры описаны в примере 138.

### Часть II. Примеры синтеза

Пример 1 (общая процедура А) (S)-2-((4-(6-(Циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 1. Данная общая процедура А иллюстрирует схему 1 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



(S)-2-((Бензилокси)метил)оксетан (1b). В раствор *t*-BuOK (54,67 г, 487,21 ммоль, 2 экв.) в трет-БуОН (450 мл) добавляли йодид триметилсульфония (107,22 г, 487,21 ммоль, 2 экв.) при 25°C. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли (S)-2-((бензилокси)метил)оксиран (1a, 40 г, 243,60 ммоль, 1 экв.). Во время реакции выделяется тепло (~10°C). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение еще 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) показывали, что 1b было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разделяли между петролейным эфиром (300 мл) и H<sub>2</sub>O (300 мл). Водную фазу экстрагировали петролейным эфиром (100 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 92:8 до 9:1) с получением 1b в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 4H), 3,73-3,57 (m, 2H), 2,74-2,53 (m, 2H).

(S)-Оксетан-2-илметанол (1c). В раствор (S)-2-((бензилокси)метил)оксетана (1b, 5 г, 28,05 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (500,00 мг, 356,04 мкмоль, чистота

10%). Смесь перемешивали при 45°C в течение 32 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв. дюйм). TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показала образование одного нового пятна. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат применяли на следующей стадии без обработки. Получали соединение 1с в виде бесцветной жидкости.

(S)-Оксетан-2-илметилметансульфонат (1d). В раствор (S)-оксетан-2-илметанола (1с, 2,47 г, 28,03 ммоль, 1 экв.) в THF (85 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (7,09 г, 70,09 ммоль, 9,76 мл, 2,5 экв.) при 0°C. В смесь по каплям добавляли раствор метилсульфонилметансульфоната (7,33 г, 42,05 ммоль, 1,5 экв.) в THF, и внутреннюю температуру поддерживали ниже 10°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 1с было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=6:4~1:1) с получением 1d в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 5,09-4,99 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,59 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,37 (d, J=3,8 Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H).

(S)-2-(Азидометил)оксетан (1f). В раствор (S)-оксетан-2-илметилметансульфоната (1d, 1,37 г, 8,24 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (819,92 мг, 12,61 ммоль, 1,53 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 1d было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали при 0°C и фильтрат применяли на следующей стадии без обработки. Получали 1f в DMF в виде бесцветной жидкости.

(S)-Оксетан-2-илметанамина (1g). Смесь (S)-2-(азидометил)оксетана (1f, 932 мг, 8,24 ммоль, 1 экв.), Pd/C (310,67 мг, 262,39 мкмоль, 10% чистота) в DMF (10 мл) и THF (20 мл) при 0°C дегазировали и продували с помощью H<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв. дюйм). С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что 1f было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали при 0°C и фильтрат применяли на следующей стадии без обработки. Соединение 1g в DMF и THF получали в виде бесцветной жидкости.

(S)-Метил 4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (1i). В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (1h, 1,2 г, 6,03 ммоль, 1 экв.) и (S)-оксетан-2-илметанамина (1g, 698,24 мг, 8,01 ммоль, 1,33 экв.) в THF (30 мл) и DMF (10 мл) добавляли TEA (1,22 г, 12,05 ммоль, 1,68 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что 1g было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили с помощью воды (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1~1:1) с получением **1i** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,29 (br s, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,19 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,18-5,06 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 3H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,62-2,47 (m, 1H).

(S)-Метил-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (**1j**). В раствор (S)-метил-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (**1i**, 1 г, 3,76 ммоль, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли Pd/C (444,70 мг, 375,59 мкмоль, чистота 10%). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов в атмосфере H<sub>2</sub>. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что **1i** было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. **1j** получали в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,12 (dq, J=3,7, 6,9 Гц, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,62 (td, J=6,1, 9,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,53-3,31 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H).

(S)-Метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**1k**). В раствор (S)-метил-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (**1j**, 880 мг, 3,72 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (604,58 мг, 3,91 ммоль, 525,72 мкл, 1,05 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли PTSA (64,14 мг, 372,46 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1~0:1) с получением **1k** в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,22 (dq, J=2,8, 7,0 Гц, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,35 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H).

трет-Бутил-4-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**1m**). В раствор трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**1l**, 400,38 мг, 3,51 ммоль, 430,51 мкл, 3 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли NaOtBu (224,65 мг, 2,34 ммоль, 2 экв.) и XantPhos Pd G4 (112,48 мг, 116,88 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере Ar. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что **1l** было израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением **1m** в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,40 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,03 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,52 (br dd, J=5,8, 17,4 Гц, 8H), 1,85 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,70 (br d, J=11,5 Гц, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37-1,17 (m, 4H), 1,11-0,97 (m, 2H).

1-(6-(Циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазингидрохлорид (1n). Раствор трет-бутил-4-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1m, 170 мг, 452,73 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 30 мин. TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показала, что 1m было израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Смесь концентрировали *in vacuo*. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1n получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,92-7,71 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,10 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,93-3,80 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 4H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 3H), 1,12 (br d, J=11,6 Гц, 2H).

(S)-Метил-2-((4-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1o). В раствор 1-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазингидрохлорида (1n, 140 мг, 448,93 мкмоль, 1 экв., HCl) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 172,01 мг, 583,62 мкмоль, 1,3 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186,14 мг, 1,35 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали, что 1n было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 1o в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (br s, 4H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,66 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,53-2,42 (m, 1H), 1,88-1,63 (m, 6H), 1,26-1,10 (m, 3H), 1,08-0,95 (m, 2H).

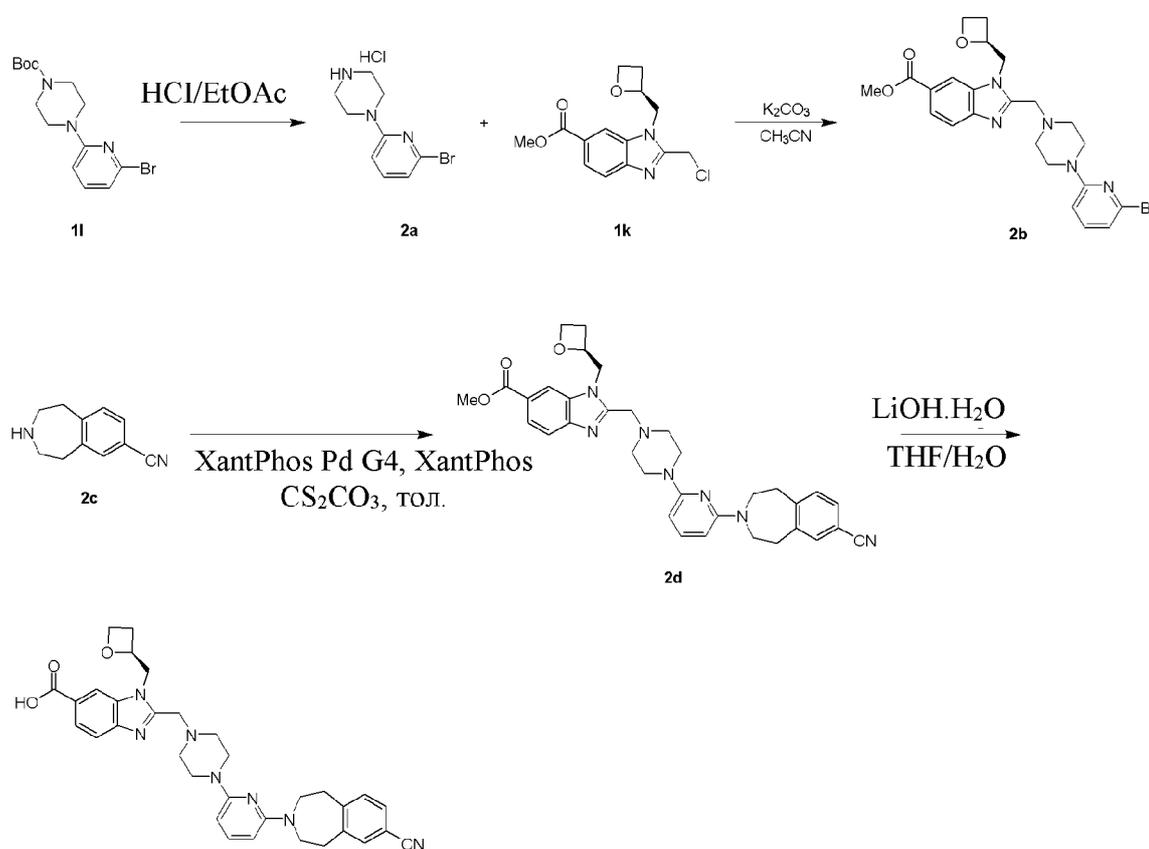
(S)-2-((4-(6-(Циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 1). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-(циклогексилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1o, 80 мг, 149,91 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (31,45 мг, 749,54 мкмоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 1o было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. 1 M лимонную кислоту добавляли в реакционную смесь по каплям до pH=6. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 \* 30 мм\*10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 30%-55%, 8 мин) с получением соединения 1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 520,2, определенные с помощью LCMS

масса/заряд 520,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,02 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,09-3,88 (m, 4H), 3,52 (br s, 4H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,62 (br s, 5H), 1,92-1,62 (m, 6H), 1,38-1,17 (m, 3H), 1,04 (br d, J=11,6 Гц, 2H)

Пример 2 (общая процедура В)

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 2. Данная общая процедура В иллюстрирует схему 2 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 2

1-(6-Бромпиридин-2-ил)пиперазингидрохлорид (2a). Раствор трет-бутил-4-(6-бром-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (1l, 4,3 г, 12,56 ммоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (50 мл) перемешивали при 15°C в течение 30 минут. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что 1l было полностью израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Смесь концентрировали *in vacuo*. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (br s, 2H), 7,51 (dd, J=7,6, 8,4 Гц, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,15 (br s, 4H).

(S)-Метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (2b). В раствор 1-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазингидрохлорида (2a, 3,5 г, 12,56 ммоль, 1 экв.) и метил-2-(хлорметил)-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (1k, 4,26 г, 14,45 ммоль, 1,15 экв.) в СН<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (5,21 г, 37,69 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°С в течение 5 часов. С помощью LCMS показывали, что 2a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 2b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,31-5,14 (m, 1H), 4,81-4,55 (m, 3H), 4,39 (td, J=6,0, 9,4 Гц, 1H), 4,01 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63-3,44 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,64 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,51-2,38 (m, 1H).

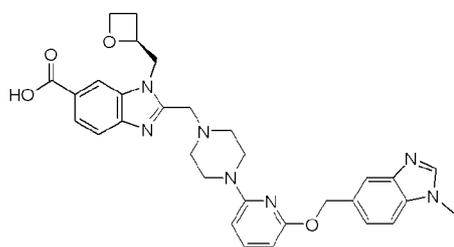
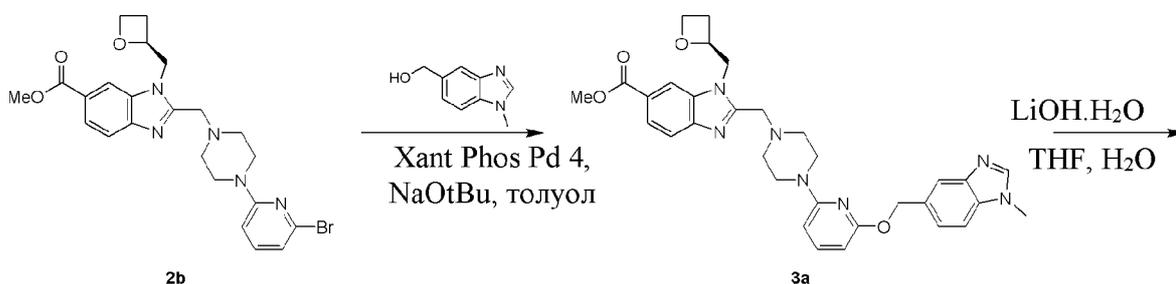
(S)-Метил-2-((4-(6-(7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (2d). Смесь (S)-метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2b, 60 мг, 119,91 мкмоль, 1 экв.), 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-карбонитрила (2c, 25,81 мг, 149,88 мкмоль, 1,25 экв.), XantPhos Pd G4 (11,54 мг, 11,99 мкмоль, 0,1 экв.), Xantphos (10,41 мг, 17,99 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195,34 мг, 599,54 мкмоль, 5 экв.) в толуоле (2 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 100°С в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 2b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=20:1) с получением 2d в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,48-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,13-5,92 (m, 2H), 5,25 (br s, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,41 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 4H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,67 (br s, 4H), 2,57-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 2). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-(7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2d, 50 мг, 84,50 мкмоль, 1 экв.) в THF (3,5 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (10 мг, 238,30 мкмоль, 2,82 экв.). Смесь перемешивали при 15°С в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 2d было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. 1 M лимонную кислоту добавляли в реакционную

смесь по каплям до pH=6. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 21%-41%, 6 мин) с получением соединения 2 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 578,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 578,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,11-3,90 (m, 2H), 3,82 (br d, J=3,4 Гц, 4H), 3,59-3,47 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 1H).

Пример 3 (общая процедура C) (S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 2. Данная общая процедура C иллюстрирует схему 2 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



**Соединение 3**

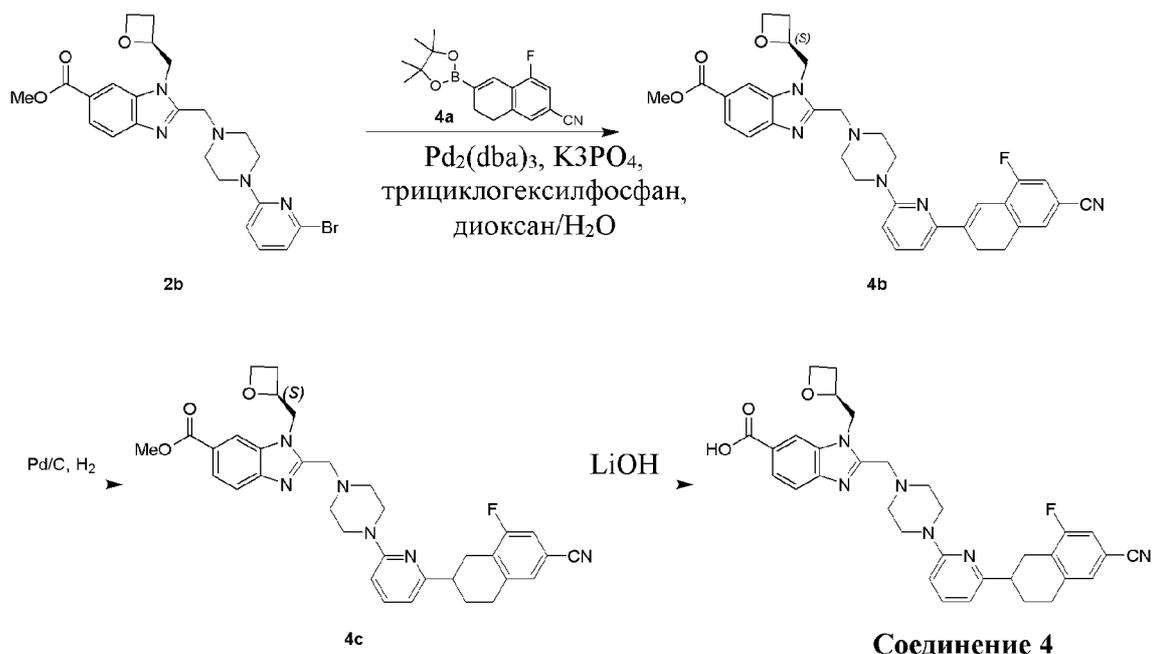
(S)-Метил-2-((4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (3a). трет-БуONa (57,62 мг, 599,54 мкмоль, 3 экв.) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан;метансульфонат; В раствор (S)-метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2b, 100 мг, 199,85 мкмоль, 1 экв.) и (1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-

ил)метанола (38,90 мг, 239,81 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли XantPhos Pd G4 (19,23 мг, 19,98 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3а в виде серого твердого вещества.

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 3). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (3а, 110 мг, 189,11 мкмоль, 1 экв.) в THF (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (23,81 мг, 567,34 мкмоль, 3 экв.) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 3а было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь регулировали до pH=7 с помощью CH<sub>3</sub>COOH. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 6). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 25%-45%, 8 мин) с получением соединения 3 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 568,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 568,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (br s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,97 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,59 (m, 2H), 7,57-7,37 (m, 3H), 6,25 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,11 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,27 (br s, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,63 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 4,46 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 4H), 3,52 (br s, 4H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,68-2,44 (m, 5H).

Пример 4 (общая процедура D) 2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 2. Данная общая процедура D иллюстрирует схему 2 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



(S)-Метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (4b). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2b, 500 мг, 999,23 мкмоль, 1 экв.), 4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,8-дигидронафталин-2-карбонитрила (4a, 551,84 мг, 1,20 ммоль, чистота 65%, 1,2 экв.) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91,50 мг, 99,92 мкмоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфан (56,04 мг, 199,85 мкмоль, 64,79 мкл, 0,2 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (530,25 мг, 2,50 ммоль, 2,5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 2n было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 0:1) с получением 4b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,88-4,57 (m, 3H), 4,49-4,34 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,50 (m, 4H), 3,06-2,83 (m, 4H), 2,81-2,64 (m, 5H), 2,58-2,39 (m, 1H).

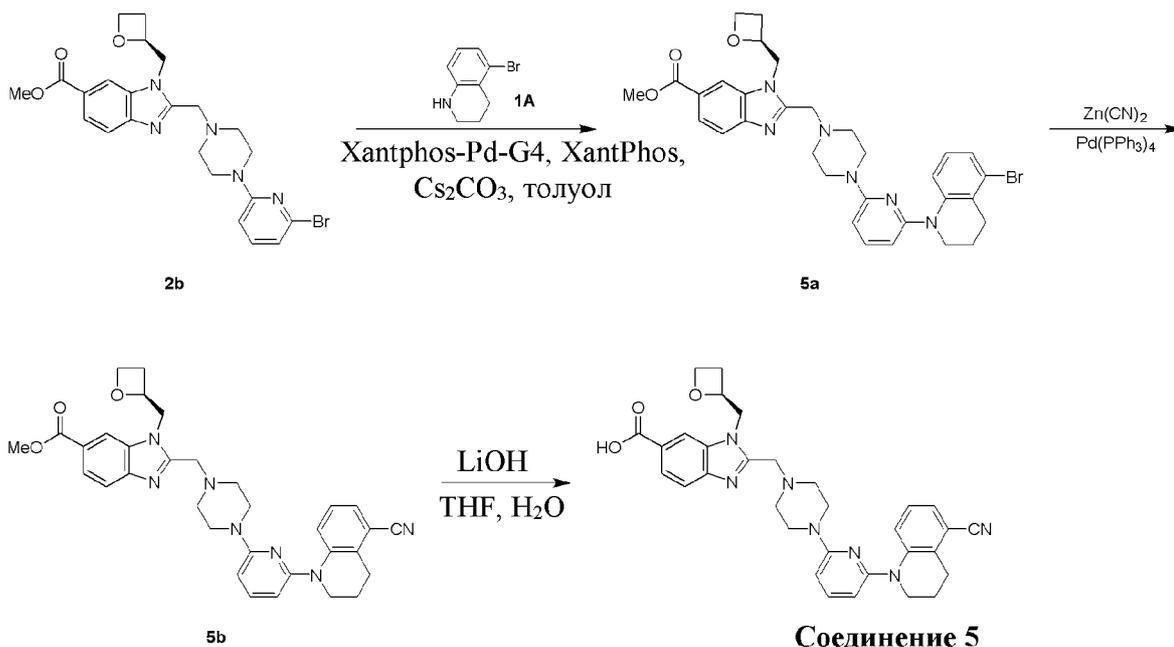
Метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (4c). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (4b, 150 мг, 253,10 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли Pd/C (150,00 мг, 141,92 мкмоль, чистота 10%, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 5 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв. дюйм). С помощью LCMS показывали, что 4b было израсходовано, и была

обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: MeOH=20:1) с получением 4с в виде белого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 4). В раствор метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (4с, 100 мг, 168,16 мкмоль, 1 экв.) в THF (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (10,58 мг, 252,24 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 24 часов. С помощью LCMS показывали, что 4с было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Лимонную кислоту (водн. 1 M) добавляли в реакционную смесь до pH=5~6, затем смесь фильтровали для сбора твердого вещества. Осадок на фильтре очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 25%-55%, 10 мин) с получением соединения 4 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 581,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 581,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54-7,39 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,91 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,10-3,84 (m, 2H), 3,50 (br s, 4H), 3,13-2,99 (m, 3H), 2,90 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 1H).

Пример 5 (общая процедура E) (S)-2-((4-(6-(5-Циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 3. Данная общая процедура C иллюстрирует схему 3 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



(S)-Метил-2-((4-(6-(5-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (5a). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2b, 230 мг, 459,64 мкмоль, 1 экв.) и 5-бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (1a, 116,98 мг, 551,57 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (12 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (748,80 мг, 2,30 ммоль, 5 экв.), Xantphos (39,89 мг, 68,95 мкмоль, 0,15 экв.) и XantPhos Pd G4 (41,67 мг, 45,96 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 2b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 50%-80%, 8 мин) с получением 5a в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,90 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 4H), 2,82 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,66 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,52-2,42 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H).

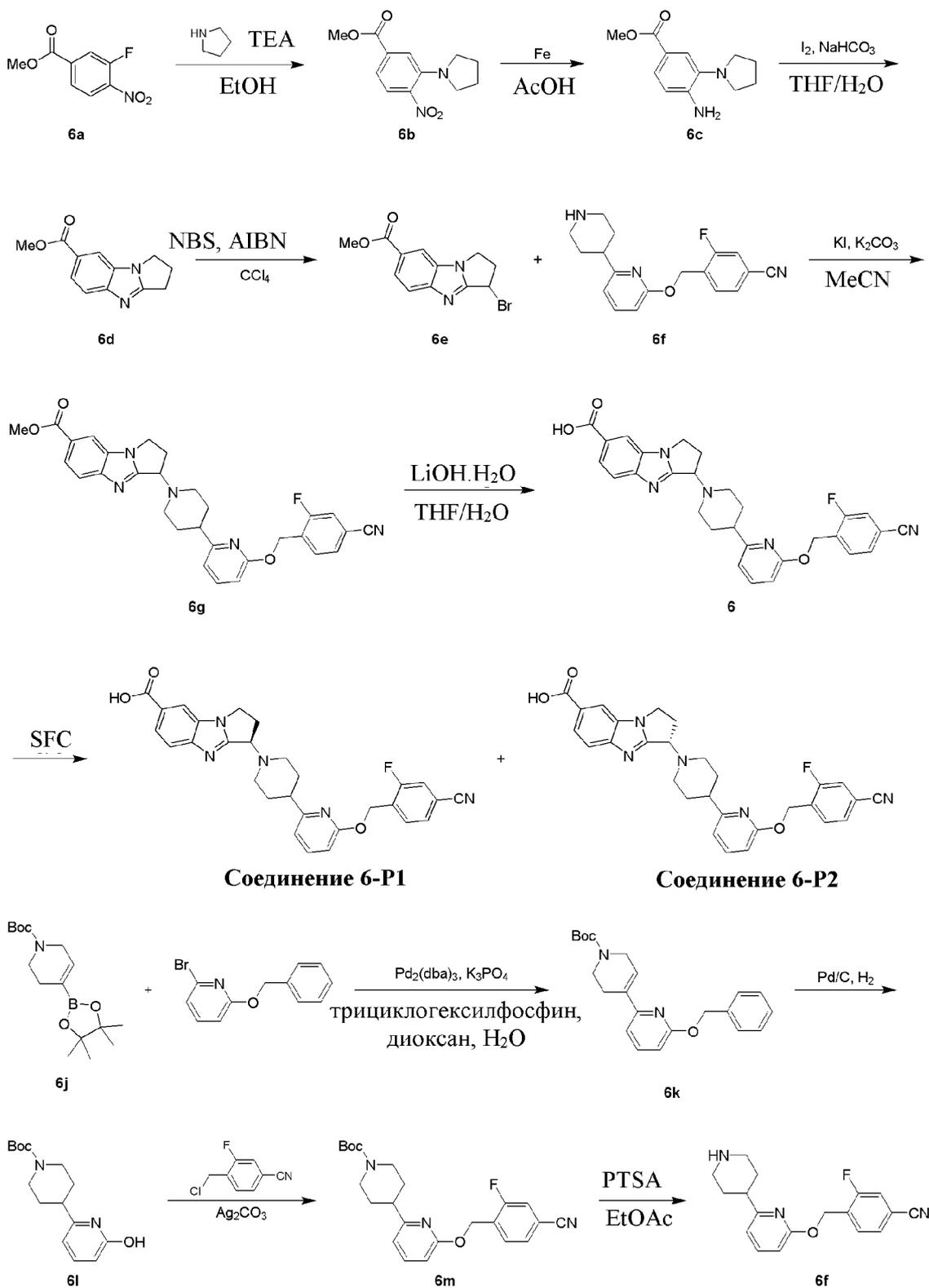
(S)-Метил-2-((4-(6-(5-циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (5b). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-(5-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (5a, 60 мг, 95,00 мкмоль, 1 экв.) в DMA (3 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (44,62 мг, 380,01

мкмоль, 24,12 мкл, 4 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,98 мг, 9,50 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 160°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 5a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат: MeOH=10:1) с получением 5b в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,17 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,18 (dd, J=1,0, 7,6 Гц, 1H), 7,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,51 (br d, J=2,8 Гц, 4H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,65 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,46 (tdd, J=7,2, 9,0, 11,3 Гц, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(5-Циано-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 5). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-(5-циано-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (5b, 78 мг, 135,02 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,8 мл) добавляли раствор LiOH.H<sub>2</sub>O (8,50 мг, 202,54 мкмоль, 1,5 экв.) в H<sub>2</sub>O (1,2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 32 часов. С помощью LCMS показывали, что 5b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Лимонную кислоту (водн. 10%) добавляли в реакционную смесь до pH=7 и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин) с получением соединения 5 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 564,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 564,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,81-4,62 (m, 3H), 4,42 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,53 (br s, 4H), 2,99 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,67 (br s, 4H), 2,58-2,38 (m, 1H), 2,02 (квин., J=6,2 Гц, 2H).

Пример 6 (общая процедура F) 3-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 4. Данная общая процедура D иллюстрирует схему 4 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Метил-4-нитро-3-(пирролидин-1-ил)бензоат (6b). В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (6a, 750 мг, 3,77 ммоль, 1 экв.) и пирролидина (321,43 мг, 4,52 ммоль, 377,27 мкл, 1,2 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли TEA (1,14 г, 11,30 ммоль, 1,57 мл, 3 экв.) при 0°C. Затем раствор перемешивали при 35°C в течение 3 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показала, что 6a было израсходовано и образовалось одно новое

основное пятно. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток растирали в порошок с H<sub>2</sub>O (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением ба в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 4H).

Метил-4-амино-3-(пирролидин-1-ил)бензоат (6с). Fe (3,79 г, 67,93 ммоль, 10 экв.) добавляли в раствор метил-4-нитро-3-(пирролидин-1-ил)бензоата (6б, 1,7 г, 6,79 ммоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>COOH (20 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 35°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показала, что 6б было израсходовано и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 мл), солевого раствора (60 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 6с в виде желтого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,61 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H).

Метил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилат (6d). В раствор метил-4-амино-3-(пирролидин-1-ил)бензоата (6с, 900 мг, 4,09 ммоль, 1 экв.) в THF (48 мл) и H<sub>2</sub>O (16 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (3,43 г, 40,86 ммоль, 1,59 мл, 10 экв.) и I<sub>2</sub> (7,78 г, 30,64 ммоль, 6,17 мл, 7,5 экв.) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 3 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показала, что 6с было израсходовано и образовалось одно новое основное пятно. Раствор гасили с помощью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 6d получали в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,11 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,23 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,78 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Метил-3-бром-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилат (6е). В раствор метил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилата (6d, 1,1 г, 5,09 ммоль, 1 экв.) в CCl<sub>4</sub> (40 мл) добавляли AIBN (417,67 мг, 2,54 ммоль, 0,5 экв.) и NBS (995,93 мг, 5,60 ммоль, 1,1 экв.) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 85°C в течение 3 часов. Затем раствор перемешивали при 85°C в течение 1 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что осталось следовое количество 6d, и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали для удаления растворителя и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением бе в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,4, 8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,60 (dd, J=1,6, 6,8 Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H).

Метил-3-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилат (6g). В раствор метил-3-бром-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилата (6e, 270 мг, 914,85 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) добавляли KI (227,80 мг, 1,37 ммоль, 1,5 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (6f, 341,81 мг, 1,10 ммоль, 1,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (189,66 мг, 1,37 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показала, что бе было израсходовано и образовалось одно новое основное пятно. Раствор концентрировали для удаления растворителя. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 6g в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 6,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,42 (br d, J=4,0 Гц, 3H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 3,22-2,98 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,18 (br dd, J=11,0, 14,8 Гц, 1H), 1,95-1,82 (m, 4H).

3-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота (6). В раствор метил-3-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоксилата (6g, 320 мг, 608,86 мкмоль, 1 экв.) в THF (22,4 мл) и H<sub>2</sub>O (9,6 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (25,55 мг, 608,86 мкмоль, 1 экв.) при 20°C. С помощью LCMS показывали, что 6g осталось, и была обнаружена требуемая масса. LiOH.H<sub>2</sub>O (25,55 мг, 608,86 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор при 20°C. Затем реакцию перемешивали при 20°C в течение еще 24 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемый продукт и показывали, что 6g было израсходовано. Смесь регулировали до pH=5 с помощью HCl (1 M, 10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Phenomenex Luna C18 200 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2%FA)-ACN]; V%: 35%-65%, 10 мин) с получением соединения 6 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,14-8,10 (m, 1H), 7,89 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,74-7,60 (m, 4H), 6,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 2H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 4H).

(R)-3-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота и (S)-3-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновая кислота (соединения 6-P1 и 6-P2). 3-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол-7-карбоновую кислоту (6, 150 мг, 293,23 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью хиральной SFC с получением соединением 6-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 512,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 512,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,97 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,76-7,46 (m, 5H), 6,84 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,48-4,13 (m, 3H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,78 (br dd, J=8,6, 13,6 Гц, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 4H).

Соединение 6-P2 получали в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 512,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 512,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,78-7,50 (m, 5H), 6,88 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,49 (br s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,49-4,21 (m, 2H), 3,74 (br d, J=10,5 Гц, 1H), 3,43 (br d, J=10,6 Гц, 1H), 3,19 (br dd, J=5,4, 14,0 Гц, 1H), 2,99-2,73 (m, 2H), 2,66 (br s, 1H), 2,11-1,94 (m, 4H), 0,10-0,10 (m, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC следует понимать, что полученным отдельным стереоизомерам или смесям будут присвоены последовательные обозначения (например, P1, P2 и т. д.), порядок которых подразумевает порядок, в котором изомеры элюируются из колонки для HPLC. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC следует понимать, что первая элюируемая смесь диастереомеров обозначена «P1», а вторая элюируемая смесь диастереомеров обозначена «P2». Абсолютная конфигурация соединений, например, соединений 6-P1 и 6-P2 может быть получена с помощью известных способов.

трет-Бутил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилат (6k). В смесь трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6j, 10 г, 32,34 ммоль, 1 экв.) и 2-(бензилокси)-6-бромпиридина (8,54 г, 32,34 ммоль, 1 экв.) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17,16 г, 80,85 ммоль, 2,5 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,48 г, 1,62 ммоль, 0,05 экв.) и трициклогексилфосфин (906,92 мг, 3,23 ммоль, 1,05 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что был обнаружен один основной пик с требуемыми показателями MS. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл \* 2). Объединенный органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением неочищенного 6k в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей

стадии без очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,47 (d, J=7,6 Гц, 2 H) 7,38 (t, J=7,2 Гц, 2 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 6,73 (br s, 1 H) 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,11-4,19 (m, 2 H) 3,66 (br t, J=5,2 Гц, 2 H) 2,62 (br s, 2 H) 1,50 (s, 9 H).

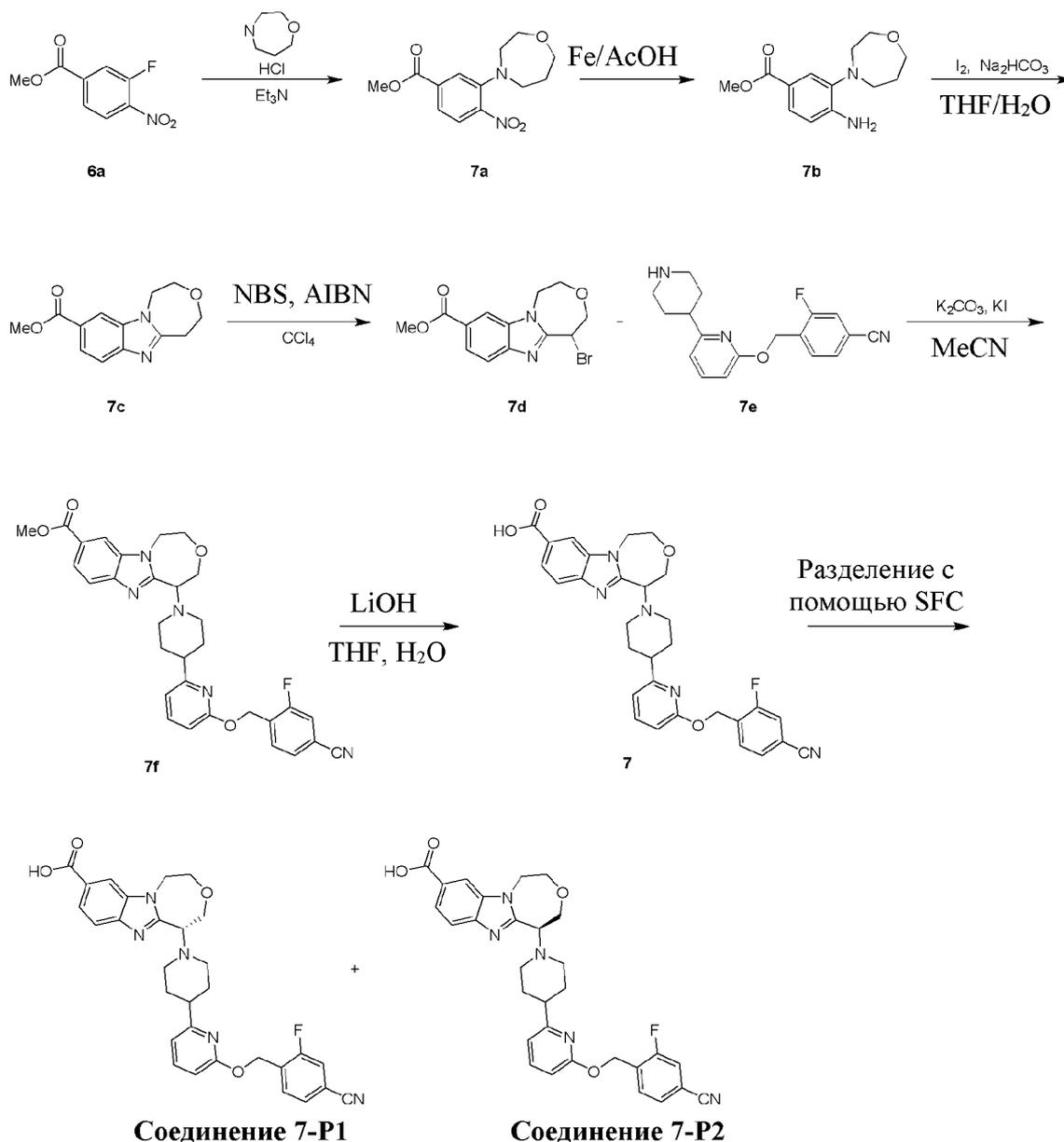
трет-Бутил-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6l). В раствор трет-бутил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (6k, 3,5 г, 9,55 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, чистота 10%). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 5 часов. С помощью LCMS показывали, что 6k было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с MTBE (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением 6l в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 11,86 (br s, 1 H) 7,40 (dd, J=9,0, 7,0 Гц, 1 H) 6,43 (d, J=9,0 Гц, 1 H) 6,05 (d, J=7,0 Гц, 1 H) 4,26 (br s, 2 H) 2,86 (br s, 2 H) 2,66 (br t, J=12,2 Гц, 1 H) 1,95 (br d, J=12,8 Гц, 2 H) 1,56-1,67 (m, 4 H) 1,50 (s, 9 H).

трет-Бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6m). В смесь трет-бутил-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6l, 6,5 г, 23,35 ммоль, 1 экв.) и 4-(хлорметил)-3-фторбензонитрила (5,50 г, 25,69 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,88 г, 46,70 ммоль, 2,12 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 6l было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 6m в виде светло-желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без очистки.

3-Фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (6f). В раствор трет-бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6m, 9,5 г, 23,09 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (500 мл) добавляли PTSA (11,93 г, 69,26 ммоль, 3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали, что 6m было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), и отделяли органический слой, и концентрировали с получением неочищенного 6f (соль TsOH) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

Пример 7 (общая процедура G) (R)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота и (S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 5. Данная общая процедура G иллюстрирует схему 5 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Метил-4-нитро-3-(1,4-оксазепан-4-ил)бензоат (7a). В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (6a, 2 г, 10,04 ммоль, 1 экв.) и 1,4-оксазепана (3,50 г, 20,09 ммоль, 2 экв., HCl) в THF (15 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (8,13 г, 80,35 ммоль, 11,18 мл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=4:1) показала, что 6a было израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 7a в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,78 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,2, 8,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 1H).

Метил-4-амино-3-(1,4-оксазепан-4-ил)бензоат (7b). В раствор метил-4-нитро-3-(1,4-оксазепан-4-ил)бензоата (7a, 2,8 г, 9,99 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли Fe (5,58 г,

99,90 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=4:1) показала, что 7a было израсходовано и образовалось новое пятно. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат регулировали до pH =7 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,75 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=1,8, 8,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,46 (br s, 2H), 3,88-3,82 (m, 5H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,02 (квин, J=5,8 Гц, 2H).

Метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (7c). В раствор метил-4-амино-3-(1,4-оксазепан-4-ил)бензоата (7b, 2,3 г, 9,19 ммоль, 1 экв.) в THF (15 мл), H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли I2 (17,49 г, 68,92 ммоль, 13,88 мл, 7,5 экв.) и NaHCO<sub>3</sub> (7,72 г, 91,89 ммоль, 3,57 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. С помощью LCMS показывали, что 7b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь выливали в воду и гасили добавлением Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл, водн.) при 25°C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой ([вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]). колонка: Agela DuraShell C18 250 \* 70 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 17%-37%, 22 мин с получением 7c в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 7H), 3,42-3,36 (m, 2H).

Метил-5-бром-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (7d). В раствор метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (7c, 300 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в CCl<sub>4</sub> (8 мл) добавляли NBS (303,55 мг, 1,71 ммоль, 1,4 экв.) и AIBN (80,02 мг, 487,29 мкмоль, 0,4 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:2) показала, что 7c осталось, и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл \* 1), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 7d в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,36 (dd, J=3,8, 13,7 Гц, 1H), 4,00 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H).

Метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (7f). В раствор метил-5-бром-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата

(7d, 400 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (7e, 574,53 мг, 1,85 ммоль, 1,5 экв.) в ACN (10 мл) добавляли KI (306,32 мг, 1,85 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (255,03 мг, 1,85 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:2) показала, что 7d осталось, и образовалось новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 7f в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,50 (dd, J=4,0, 13,4 Гц, 1H), 4,32 (br d, J=13,8 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,82-1,61 (m, 2H).

5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (7). В раствор метил-5-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (7f, 380 мг, 683,95 мкмоль, 1 экв.) в THF (21 мл), H<sub>2</sub>O (9 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (28,70 мг, 683,95 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 7f осталось, и была обнаружена требуемая масса. Затем в смесь добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (14,35 мг, 341,97 мкмоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение еще 16 часов. С помощью LCMS показывали, что большая часть 7f была израсходована, отфильтрована и уплотнена при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонокка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 10%-45%, 8 мин) с получением соединения 7 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,54-5,46 (m, 2H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,52 (dd, J=4,2, 13,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 2H), 2,72 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 2H).

(R)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота и (S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединения 7-P1 и 7-P2). Соединение 7 очищали с помощью хиральной SFC (Thar SFC80 препаративная SFC; колонка: Chiralpak OD 250 \* 30 мм, внутренний диаметр 10 мкм; подвижная фаза: A для CO<sub>2</sub> и B для MeOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: B%=50%; скорость потока: 70 г/мин;

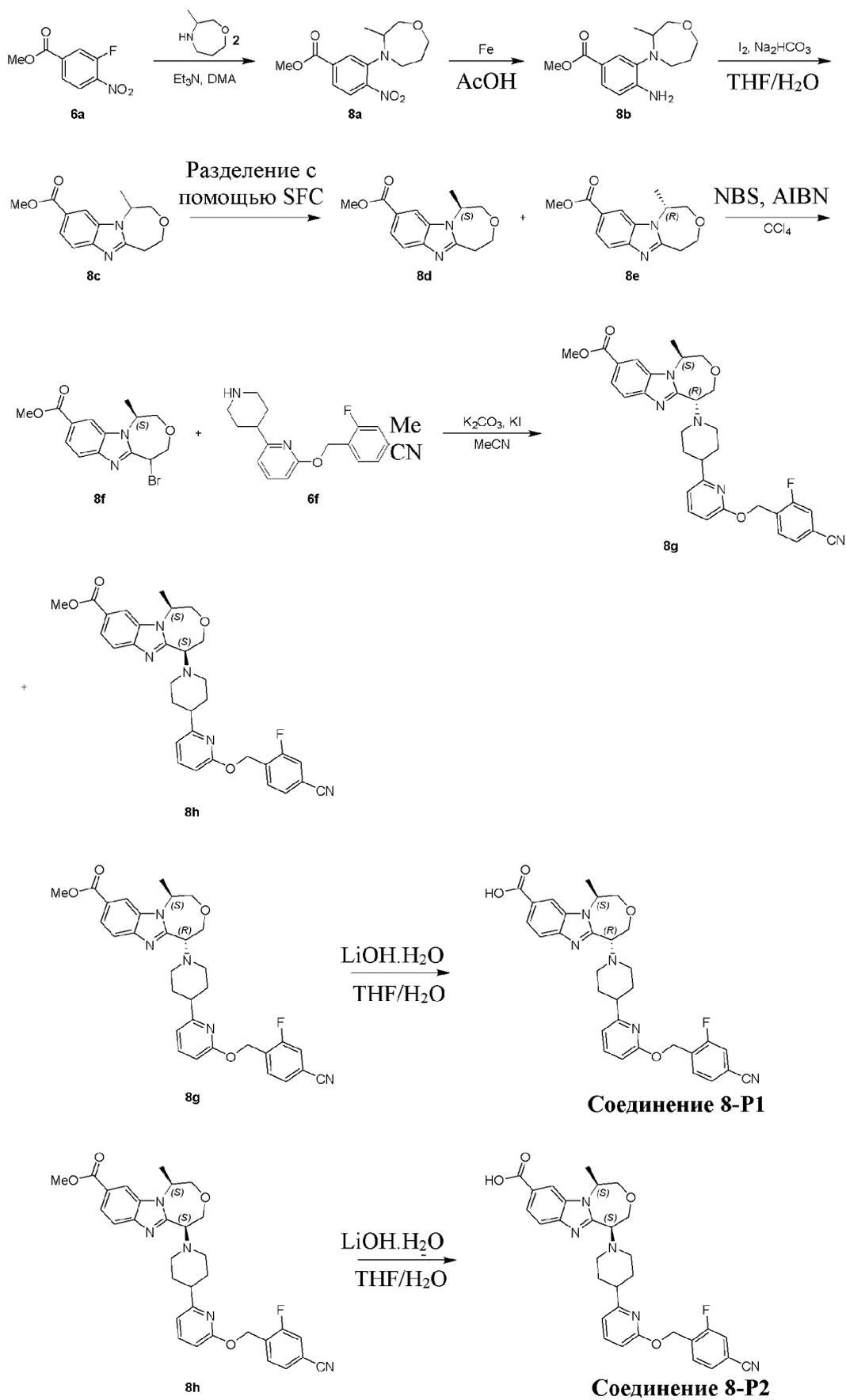
длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; противодавление в системе: 100 бар) с получением соединения 7-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 542,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 542,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,57-5,44 (m, 2H), 5,06-4,93 (m, 1H), 4,53 (br dd, J=3,8, 13,6 Гц, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,63 (br t, J=11,8 Гц, 1H), 3,54 (br d, J=10,2 Гц, 1H), 2,73 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 2H).

Соединение 7-P2 получали в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 542,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 542,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,56-5,45 (m, 2H), 5,04-4,93 (m, 1H), 4,53 (br dd, J=3,8, 13,6 Гц, 1H), 4,35 (br d, J=13,4 Гц, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,63 (br t, J=11,4 Гц, 1H), 3,54 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 2,72 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 2H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой энантиомеры соединения 7. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 7-P1 и 7-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными <sup>1</sup>H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 8 (общая процедура Н) (1S,5R)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота и (1S,5S)-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 5. Данная общая процедура Н иллюстрирует схему 5 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Метил-3-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-4-нитробензоат (8a). В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (6a, 700 мг, 6,08 ммоль, 1 экв.) и 3-метил-1,4-оксазепана (1,82 г, 9,12 ммоль, 1,5 экв.) в DMA (15 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (1,23 г, 12,16 ммоль, 1,69 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что 6a было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2) и водой (45 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=до 10:1 до 1:1) с получением 8a в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 3,97-3,70 (m, 7H), 3,56 (dd, J=7,0, 13,2 Гц, 1H), 3,41 (ddd, J=2,8, 8,8, 14,4 Гц, 1H), 3,20 (ddd, J=3,2, 7,0, 14,4 Гц, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Метил-4-амино-3-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)бензоат (8b). В раствор метил-3-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)-4-нитробензоата (8a, 1,4 г, 4,76 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15 мл) добавляли Fe (2,66 г, 47,57 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 8a было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и фильтровали. Фильтрат регулировали до pH=8 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 8b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,81 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (td, J=6,2, 11,8 Гц, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Метил-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8c). В раствор метил-4-амино-3-(3-метил-1,4-оксазепан-4-ил)бензоата (8b, 450 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) в THF (9 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли I<sub>2</sub> (3,24 г, 12,75 ммоль, 2,57 мл, 7,5 экв.) и NaHCO<sub>3</sub> (1,43 г, 17,00 ммоль, 661,19 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. TLC (этилацетат:метанол=10:1) показала, что 8b было израсходовано, и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 мл) при 20°C, и экстрагировали этилацетатом (80 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=от 30:1 до 5:1) с получением 8c в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,66 (ddd, J=2,4, 10,6, 12,4 Гц, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 1,60 (d, J=7,2 Гц, 3H).

(S)-Метил-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8d) и (R)-метил-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8e). Метил-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8c) разделяли с помощью хиральной SFC (Chiralpak AD, 250 \* 30 мм, внутренний диаметр 10 мкм; подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH; градиент: В%=25% режим изократического элюирования; расход: 60 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35°C; противодавление в системе: 100 бар) с получением 8d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,66 (ddd, J=2,4, 10,5, 12,5 Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 1,60 (d, J=7,2 Гц, 3H).

8e получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,66 (ddd, J=2,4, 10,6, 12,4 Гц, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 1,60 (d, J=7,2 Гц, 3H).

(1S)-Метил-5-бром-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8f). В раствор (S)-метил-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (8d, 150,00 мг, 576,29 мкмоль, 1 экв.) в CCl<sub>4</sub> (5 мл) добавляли AIBN (37,85 мг, 230,51 мкмоль, 0,4 экв.) и NBS (143,60 мг, 806,80 мкмоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что 8d было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 8f в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (dd, J=1,4, 2,4 Гц, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,49 (dd, J=2,6, 13,8 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=2,4, 13,2 Гц, 1H), 4,07 (dd, J=1,4, 13,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 1,84 (d, J=7,2 Гц, 3H).

(1S,5R)-Метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8g) и (1S,5S)-метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилат (8h). В раствор (1S)-метил-5-бром-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (8f, 40 мг, 117,93 мкмоль, 1 экв.) и 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (6f, 40,39 мг, 129,72 мкмоль, 1,1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,45 мг, 176,90 мкмоль, 1,5 экв.) и KI (29,36 мг, 176,90 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C-65°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 8f было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением 8g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,11 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,83 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=1,8, 12,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (dd, J=8,4, 12,1 Гц, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,77 (br d, J=3,2 Гц, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,63 (d, J=7,2 Гц, 3H)

Соединение 8h получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=7,4, 8,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,61 (br dd, J=3,2, 13,8 Гц, 2H), 4,28 (dd, J=2,4, 13,1 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,97 (d, J=7,2 Гц, 4H), 1,38-1,16 (m, 4H).

(1S,5R)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 8-P1). В раствор (1S,5R)-метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (8g, 40 мг, 70,22 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,7 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (5,89 мг, 140,44 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 8g осталось, и было обнаружено требуемое соединение. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (водн., 1 M). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат =0:1) с получением 8-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,2; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 6,81 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,39 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 4,24 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 4,12 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,46 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 4H), 1,64 (br d, J=7,0 Гц, 3H).

(1S,5S)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 8-P2). В раствор (1S,5S)-метил-5-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоксилата (8h, 6 мг, 10,53 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (1,19 мг, 28,44 мкмоль, 2,7 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 8h было израсходовано, и была обнаружена

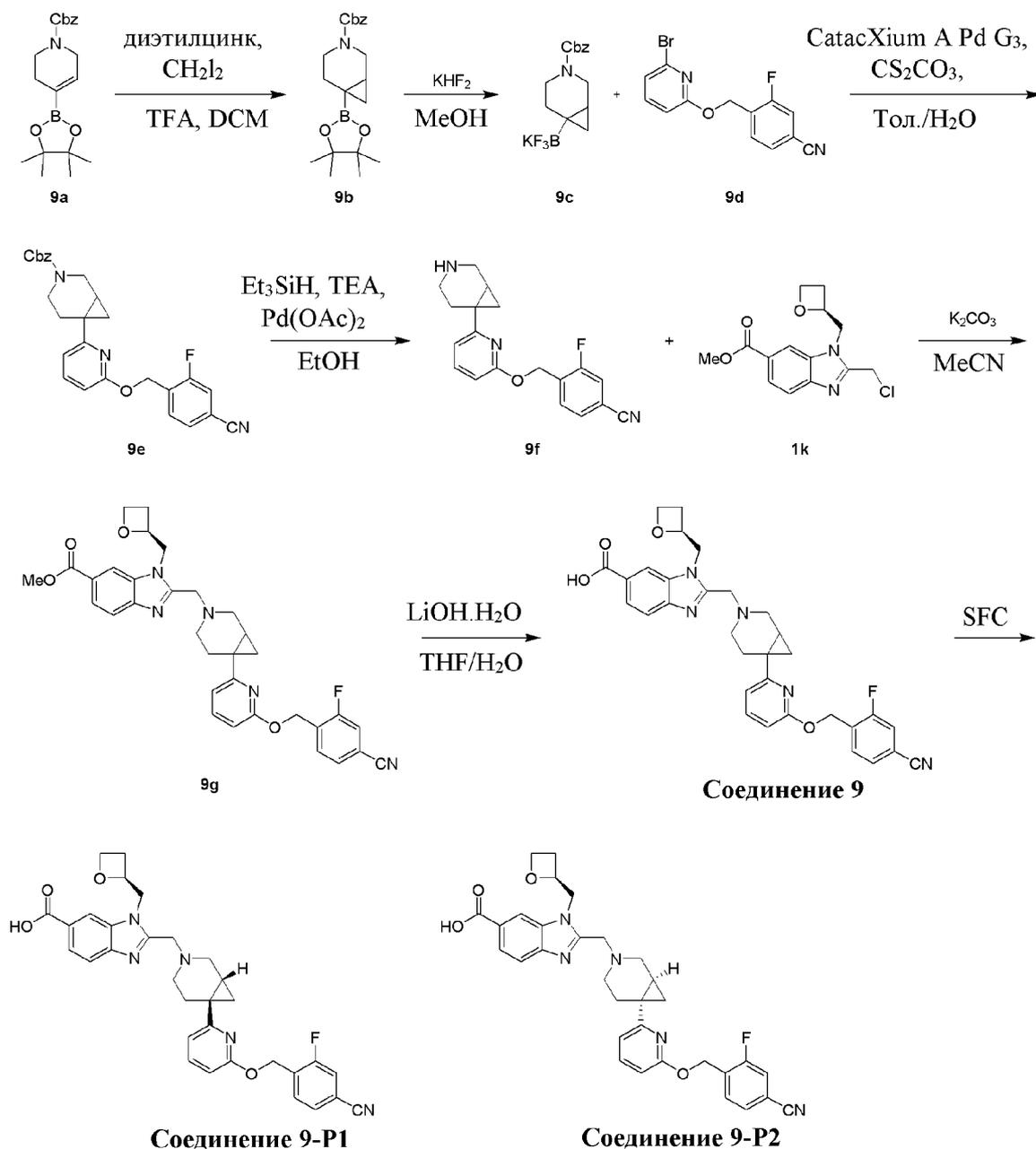
требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (водн., 1 М). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 8-P2 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,2; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,63 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 4,30 (br d, J=11,8 Гц, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72-3,54 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,99 (br d, J=7,0 Гц, 4H), 1,77 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 1,72-1,53 (m, 3H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой 8d и 8e, и полученное соединение представляет собой соединение 8. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, 8d и 8e, а также соединений 8-P1 и 8-P2, каждое из которых ассоциировано с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 9 (общая процедура I) 2-((6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота,

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 6. Данная общая процедура I иллюстрирует схему 6 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (9b). В раствор  $\text{ZnEt}_2$  (1 М, 23,31 мл, 8 экв.) в DCM (15 мл) медленно добавляли  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (12,49 г, 46,62 ммоль, 3,76 мл, 16 экв.) при  $-40^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. TFA (2,66 г, 23,31 ммоль, 1,73 мл, 8 экв.) добавляли при  $-40^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-15^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь медленно добавляли бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (9a, 1 г, 2,91 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) при  $-15^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 9a было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 9b в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7,42-7,29 (m, 5H), 5,12 (s,

2H), 3,89 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 3,65-3,40 (m, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,11 (br d, J=14,0 Гц, 1H), 1,26-1,17 (m, 14H), 0,90 (br s, 1H), 0,43 (br s, 1H).

[(Z)-(3-Бензилоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)боранилиден-фторанил]-дифторкалий (9c). В раствор бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (9b, 250 мг, 699,79 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли KHF<sub>2</sub> (382,57 мг, 4,90 ммоль, 161,42 мкл, 7 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что 9b было израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Твердое вещество растирали в порошок с раствором петролейного эфира: МТВЕ=5:1 (5 мл). Смесь фильтровали; осадок на фильтре высушивали in vacuo с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в горячем MeCN (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 9c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54-7,17 (m, 5H), 5,21-4,90 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 3,17 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 2,97 (br s, 1H), 1,79 (br s, 1H), 1,28 (br s, 1H), 0,61 (br s, 1H), 0,25 (br s, 1H), 0,26 (br s, 1H).

Бензил-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (9e). В раствор 4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (9d, 200 мг, 651,22 мкмоль, 1,1 экв.) и [(Z)-(3-бензилоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-боранилиден-фторанил]-дифторкалия (9c, 199,62 мг, 592,02 мкмоль, 1 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и толуоле (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (578,67 мг, 1,78 ммоль, 3 экв.), CatacXium A Pd G3 (21,56 мг, 29,60 мкмоль, 0,05 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 9d было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 9e в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,61-7,49 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 7H), 6,89-6,73 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,43 (br s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,59 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,74 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (t, J=5,2 Гц, 1H).

4-(((6-(3-Азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (9f). В раствор Et<sub>3</sub>SiH (50,83 мг, 437,16 мкмоль, 69,82 мкл, 2,5 экв.), TEA (8,85 мг, 87,43 мкмоль, 12,17 мкл, 0,5 экв.) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,93 мг, 17,49 мкмоль, 0,1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли бензил-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (9e, 80 мг, 174,87 мкмоль, 1 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, что 9e было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали с

помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 9f в виде бесцветного масла.

Метил-2-((6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (9g). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,56 мг, 402,02 мкмоль, 5 экв.) добавляли в раствор 4-(((6-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (9f, 26 мг, 80,40 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 23,70 мг, 80,40 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (1,5 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 2 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показала, что 9f было израсходовано и образовалось одно новое основное пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 9g в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=2,8, 8,6 Гц, 1H), 7,62-7,47 (m, 4H), 6,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,51-5,37 (m, 2H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,68 (dd, J=2,4, 15,4 Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 1H), 3,99-3,74 (m, 5H), 2,95-2,67 (m, 3H), 2,59-2,32 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H).

2-((6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9). LiOH·H<sub>2</sub>O (793,62 мкг, 18,91 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор метил-2-((6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (9 г, 10 мг, 17,19 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 20 часов. С помощью LCMS показывали, что 9g было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь регулировали до pH=6 с помощью HOAC и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 9 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 568,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 568,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,71-7,46 (m, 5H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,50-5,38 (m, 2H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,43 (tdd, J=5,8, 9,2, 18,4 Гц, 1H), 4,06-3,81 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,44-1,23 (m, 1H), 1,14 (td, J=3,4, 9,0 Гц, 1H), 1,00-0,92 (m, 1H);

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9-P1) и 2-(((1S,6R)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9-P2). 2-((6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-

оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (соединение 9) разделяли с помощью хиральной SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм \*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O МЕОН]; В%: 60%-60%, мин) с получением соединения 9-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 568,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 568,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,70-7,49 (m, 5H), 6,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,51-5,40 (m, 2H), 5,21 (br dd, J=2,2, 7,4 Гц, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,3 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,45 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,87 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,63-2,42 (m, 4H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,96 (dd, J=3,8, 6,0 Гц, 1H).

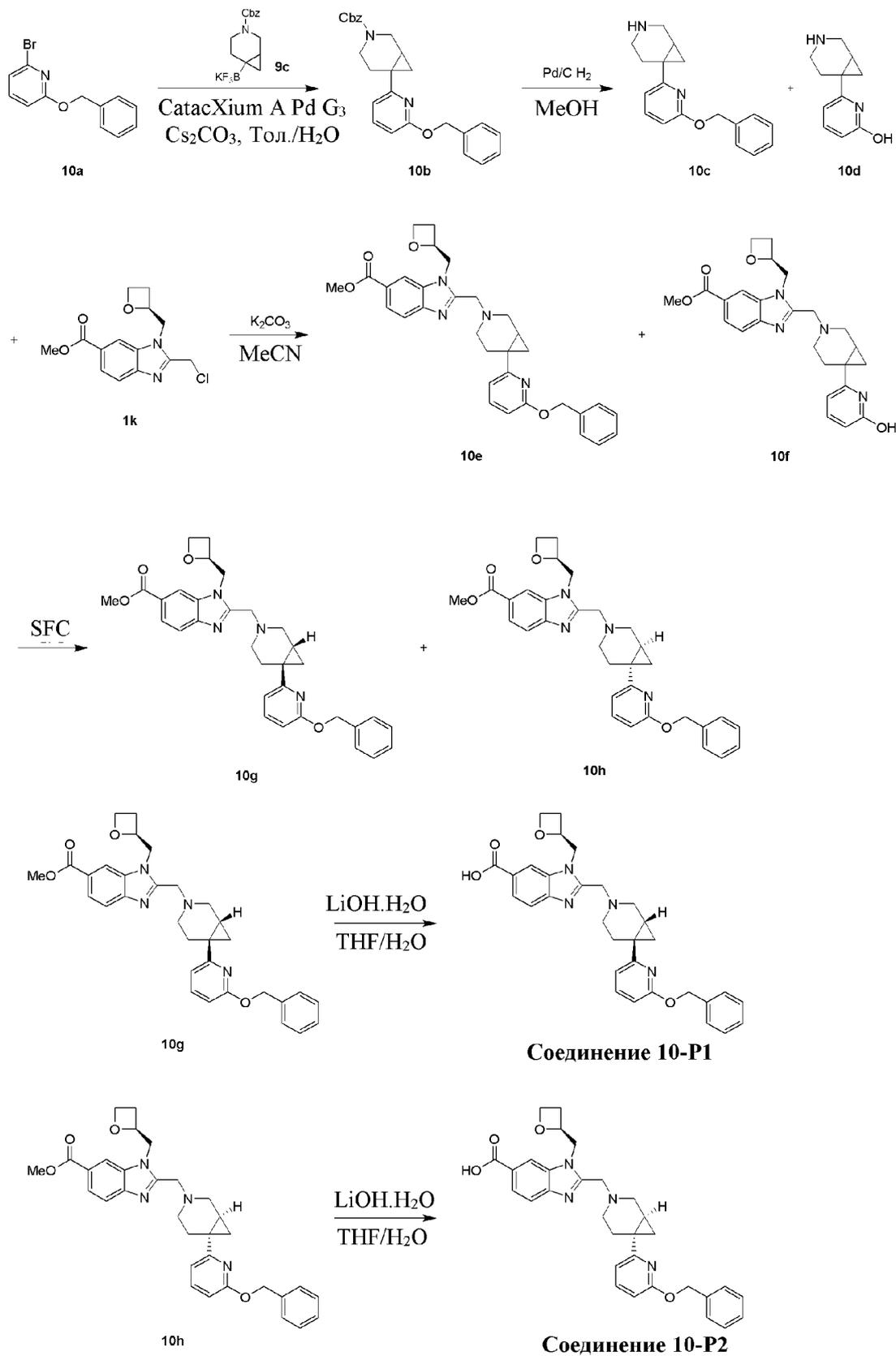
Соединение 9-P2 получали в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 568,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 568,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70-7,48 (m, 5H), 6,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,46 (d, J=2,6 Гц, 2H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,84 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,4 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,41 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 3,94 (q, J=13,8 Гц, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,9 Гц, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой энантиомеры соединения 9. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 9-P1 и 9-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 10 (общая процедура J)

2-(((1R,6S)-6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии со схемой 7. Данная общая процедура J иллюстрирует схему 7 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанным в заголовке соединениям.



Бензил-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (10b). 2-(Бензилокси)-6-бромпиридин (10a, 13,79 мг, 18,93 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (370,08 мг, 1,14 ммоль, 3 экв.) добавляли в раствор 2-бензилокси-6-бром-пиридина (0,1 г,

378,62 мкмоль, 1 экв.) и [(Z)-(3-бензилоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-боранилиден-фторанил]-дифторкалия (9с, 140,43 мг, 416,48 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при 20°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показала, что 10а было израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 10b в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 7H), 7,26 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,85 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J=1,6 Гц, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,89-3,67 (m, 2H), 3,51 (td, J=5,8, 13,4 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,50 (ddd, J=5,8, 8,4, 13,8 Гц, 1H), 2,05 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 1,73 (dtd, J=2,6, 5,6, 8,4 Гц, 1H), 1,30 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 0,89 (t, J=5,2 Гц, 1H).

6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан (10с) и 6-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-2-ол (10d). Бензил-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (10b, 400 мг, 965,03 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор Pd/C (200 мг, 965,03 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в MeOH (15 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв.дюйм). С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что реакция не завершилась. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 3,5 часа в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв.дюйм). С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением смеси 10с и 10d в виде светло-желтого масла. Смесь продуктов применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Метил-2-((6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (10e) и метил-2-((6-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (10f). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (295,78 мг, 2,14 ммоль, 5 экв.) добавляли в раствор 6-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)пиридин-2-ола (10d, 81,43 мг, 428,02 мкмоль, 1 экв.), 6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (10с, 120 мг, 428,02 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил 2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 113,54 мг, 385,21 мкмоль, 0,9 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали 10с и 10d были израсходованы, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 10e в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J=3,2 Гц, 2H), 5,22 (dt, J=2,6, 7,2 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (dd, J=2,2, 15,4 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52-

4,35 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 4H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,03-2,69 (m, 2H), 2,63-2,37 (m, 4H), 2,21-1,90 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 1H).

10f получали в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,70 (dd, J=3,0, 8,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=7,4, 8,6 Гц, 1H), 6,39-6,34 (m, 1H), 6,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,29-5,17 (m, 1H), 4,84 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 4,74-4,58 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,05-3,78 (m, 5H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,57-2,34 (m, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,08 (td, J=4,4, 9,1 Гц, 1H), 1,03-0,90 (m, 1H).

Метил-2-(((1R,6S)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (10g) и метил-2-(((1S,6R)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (10h). Метил-2-(((6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (10e, 70 мг, 129,96 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм \*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН]; В%: 50%-50%, мин) с получением 10g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,4 Гц, 3H), 6,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,37-5,26 (m, 2H), 5,20 (br dd, J=2,4, 7,3 Гц, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,70 (dd, J=2,4, 15,3 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,04-3,89 (m, 4H), 3,79 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,92-2,68 (m, 3H), 2,63-2,43 (m, 2H), 2,40 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,06 (td, J=6,4, 13,4 Гц, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,22 (dd, J=3,6, 9,1 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,6, 6,0 Гц, 1H).

10h получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=7,2 Гц, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 6,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,86 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=2,6, 15,4 Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,40 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,22 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,93 (dd, J=3,8, 6,0 Гц, 1H).

2-(((1R,6S)-6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10-P1). LiOH.H<sub>2</sub>O (6,31 мг, 150,38 мкмоль, 3 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((1R,6S)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10g, 27 мг, 50,13 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью LCMS показывали, что 10g было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc и экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in

vasuo. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 30%-50%, 6 мин) с получением соединения 10-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 525,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 525,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 3H), 6,88 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 5,20 (br dd, J=2,2, 7,3 Гц, 1H), 4,85 (dd, J=7,4, 15,4 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=2,4, 15,3 Гц, 1H), 4,59 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,05 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,88 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,86 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,84 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 1,24 (dd, J=3,6, 9,1 Гц, 1H), 0,97 (dd, J=3,8, 5,9 Гц, 1H).

2-(((1S,6R)-6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10-P2). LiOH·H<sub>2</sub>O (5,69 мг, 135,71 мкмоль, 3 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((1S,6R)-6-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10h, 25 мг, 45,24 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 32 часов. С помощью LCMS показывали, что 10h было израсходовано, и были обнаружены требуемые показатели MS. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали соевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, колонка: Waters Xbridge VEN C18 100 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с получением 10-P2 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 525,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 525,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 3H), 6,87 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J=2,2 Гц, 2H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,92 (q, J=13,8 Гц, 2H), 2,97 (dd, J=6,4, 11,3 Гц, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые

энантиомеры представляют собой 10g и 10h, и полученное соединение представляет собой соединение 10. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, 10g и 10h, а также соединений 10-P1 и 10-P2, каждое из которых ассоциировано с соответствующими данными <sup>1</sup>H ЯМР, может быть получена известными способами.

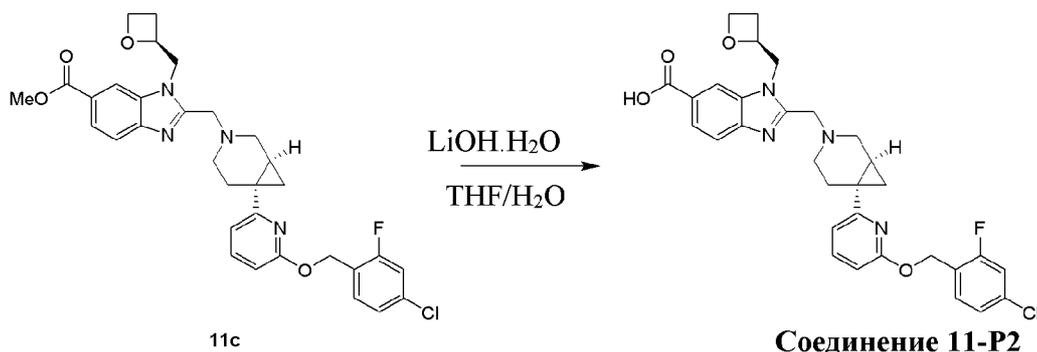
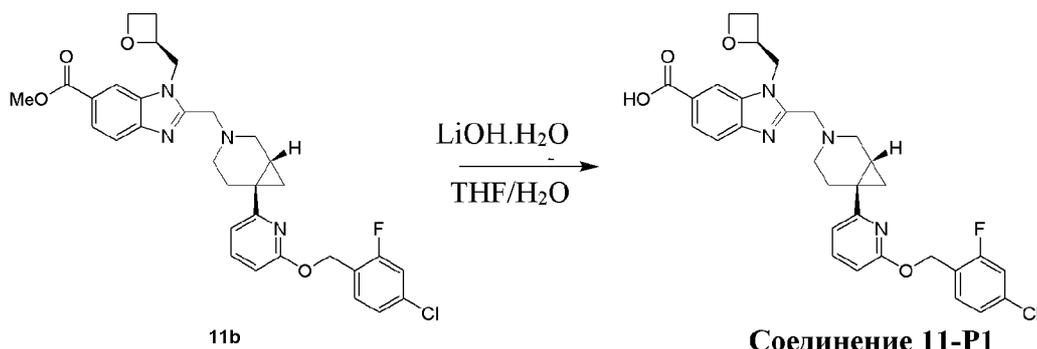
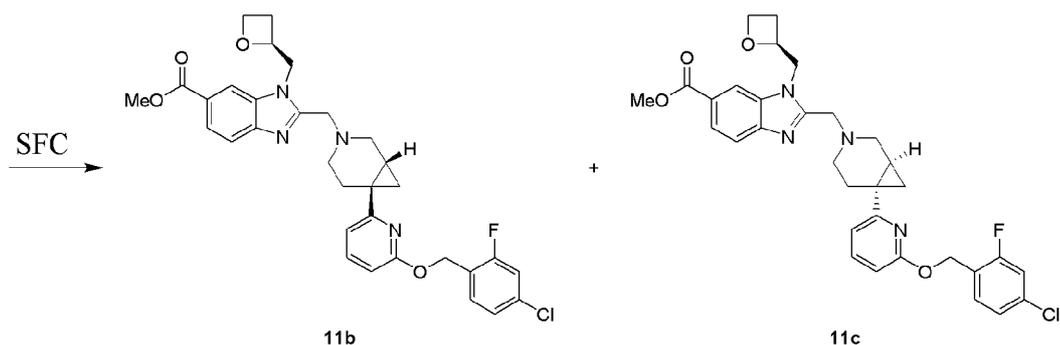
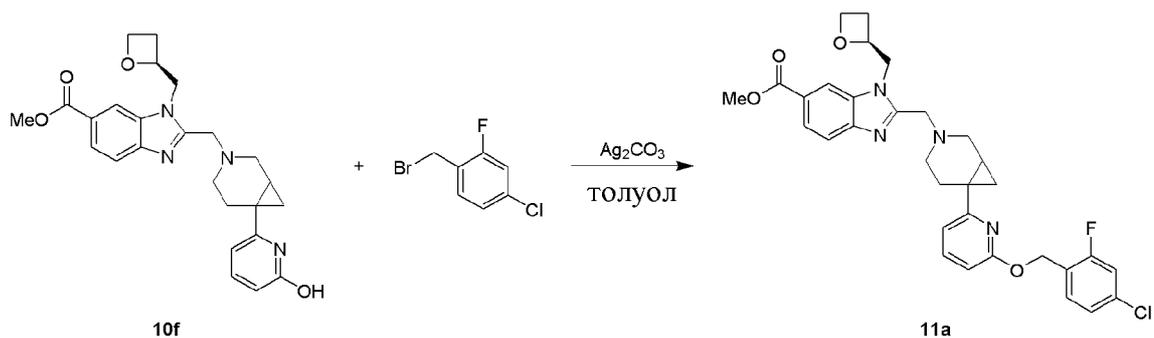
Пример 11 (общая процедура К)

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

и

2-(((1S,6R)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 8. Данная общая процедура К иллюстрирует схему 8 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Метил-2-((6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (11a). В раствор метил-2-((6-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10f, 90 мг, 200,66 мкмоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (62,78 мг, 280,93 мкмоль, 1,4 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (110,66 мг, 401,33

мкмоль, 18,20 мкл, 2 экв.) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 3 часов. TLC (этилацетат:метанол= 10:1) показала, что 10f исчезло и образовалось одно новое пятно. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 0:1) с получением 11a в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,96 (td, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 6,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,36 (br s, 2H), 5,27-5,15 (m, 1H), 4,89 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 4H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,00-2,68 (m, 3H), 2,63-2,34 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,78 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 1,25-1,16 (m, 1H), 1,01-0,91 (m, 1H).

Метил-2-(((1R,6S)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (11b) и метил-2-(((1S,6R)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (11c). Метил-2-(((6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (11a, 80 мг, 135,35 мкмоль, 1 экв.) разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O МЕОН]; V%: 60%-60%, мин) с получением 11b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,31-7,12 (m, 2H), 6,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,43-5,28 (m, 2H), 5,20 (dt, J=5,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 2,93-2,69 (m, 3H), 2,62-2,35 (m, 5H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,20 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,9 Гц, 1H).

11c получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,42-5,30 (m, 2H), 5,26-5,17 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,70 (dd, J=2,6, 15,4 Гц, 1H), 4,59 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 5H), 2,94 (br dd, J=6,2, 11,2 Гц, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,51-2,36 (m, 3H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,20 (dd, J=3,6, 9,1 Гц, 1H), 0,95 (br dd, J=3,8, 5,9 Гц, 1H).

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (11-P1). LiOH.H<sub>2</sub>O (6,18 мг, 147,19 мкмоль, 3 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((1R,6S)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11b, 29 мг, 49,06 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью LCMS показывали,

что 11b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=7 с помощью НОАс. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, колонка: Waters Xbridge BEH) с получением 11-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 577,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 577,1; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,43-5,32 (m, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,71 (dd, J=2,6, 15,4 Гц, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,01 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,84 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,64-2,39 (m, 4H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,22 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,98 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

2-(((1S,6R)-6-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 11-P2). LiOH·H<sub>2</sub>O (8,52 мг, 203,02 мкмоль, 3 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((1S,6R)-6-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11c, 40 мг, 67,67 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,8 мл) и H<sub>2</sub>O (1,2 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью LCMS показывали, что 11c было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=7 с помощью НОАс. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 30%-50%, 6 мин) с получением соединения 11-P2 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 577,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 577,1; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,97 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,59 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 4,41 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (q, J=13,8 Гц, 2H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,58 (br dd, J=6,2, 13,1 Гц, 1H), 2,52-2,38 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,79 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 1,20 (br dd, J=3,6, 8,9 Гц, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H).

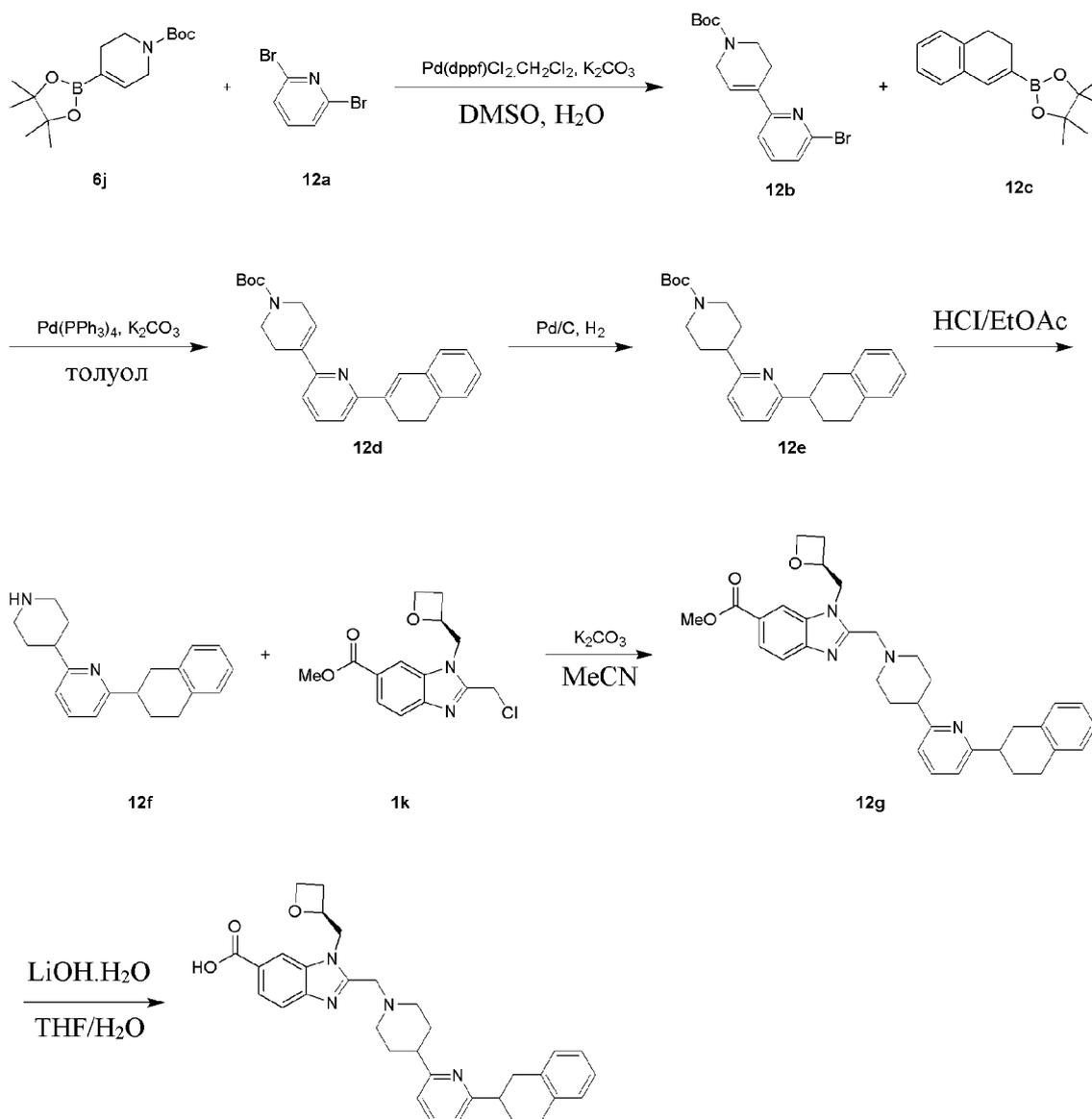
Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из

другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой 11b и 11c, и полученное соединение представляет собой соединение 11. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, 11b и 11c, а также соединений 11-P1 и 11-P2, каждое из которых связано с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 12 (общая процедура L)

1-((S)-Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 9. Данная общая процедура L иллюстрирует схему 9 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



**Соединение 12**

трет-Бутил 6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат (**12b**). Смесь трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-

карбоксилата (6j, 1 г, 3,23 ммоль, 1 экв.), 2,6-дибромпиридина (12а, 919,35 мг, 3,88 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (132,05 мг, 161,70 мкмоль, 0,05 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 г, 9,70 ммоль, 3 экв.) в DMSO (15 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 6j было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 40:1 до 4:1) с получением 12b в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил-6-(3,4-дигидронафталин-2-ил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (12d). Смесь трет-бутил-6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (12b, 230 мг, 678,01 мкмоль, 1 экв.), 2-(3,4-дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (12с, 694,68 мг, 2,71 ммоль, 4 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (78,35 мг, 67,80 мкмоль, 0,1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (374,82 мг, 2,71 ммоль, 4 экв.) в толуоле (16 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что осталось следовое количество 12b, и была обнаружена требуемая масса. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 3:1) с получением 12d в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,56-7,48 (m, 1H), 7,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 6H), 6,58 (br s, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,54 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,59 (br s, 2H), 1,36 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (12e). Смесь трет-бутил-6-(3,4-дигидронафталин-2-ил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (12d, 160 мг, 411,84 мкмоль, 1 экв.), H<sub>2</sub> (830,22 мкг, 411,84 мкмоль, 1 экв.), Pd/C (5 мг, чистота 10%) в MeOH (1 мл) дегазировали и продували с помощью H<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов в атмосфере H<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 12d было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 12e в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,19-3,06 (m, 3H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

2-(Пиперидин-4-ил)-6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин (12f). Смесь трет-бутил-4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (12e, 97 мг, 247,11 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 5 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что 12e было

израсходовано полностью и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь высушивали с помощью N<sub>2</sub> с получением 12f (соль HCl) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (br s, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,12 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,39 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 3,12-2,95 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,67 (br d, J=1,8 Гц, 3H), 2,33 (br s, 1H), 2,06-1,92 (m, 3H).

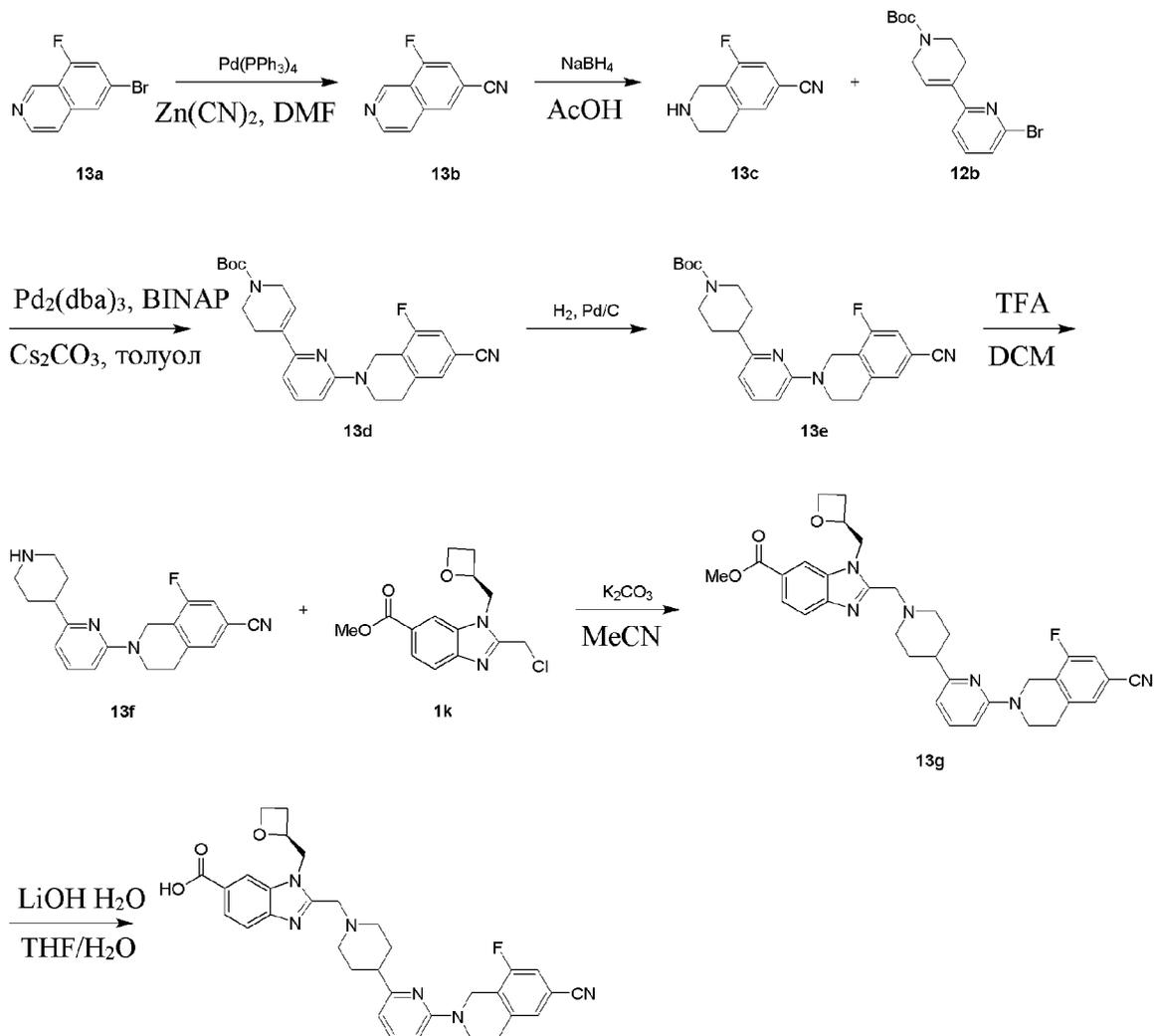
Метил-1-((S)-оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (12g). В раствор 2-(пиперидин-4-ил)-6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридина (12f, 81 мг, 246,29 мкмоль, 1 экв., HCl) в MeCN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170,20 мг, 1,23 ммоль, 5 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 79,85 мг, 270,92 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали, что 12f было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат) с получением 12g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 4H), 7,01 (dd, J=7,8, 13,9 Гц, 2H), 5,24 (dq, J=3,2, 6,8 Гц, 1H), 4,82-4,67 (m, 2H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,41 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,00-3,92 (m, 5H), 3,18-2,91 (m, 7H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,39-2,13 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 4H).

1-((S)-Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 12). В раствор метил-1-((S)-оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (12g, 100 мг, 181,59 мкмоль, 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (22,86 мг, 544,77 мкмоль, 3 экв.) и H<sub>2</sub>O (7 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 12g было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. 10% лимонную кислоту добавляли в реакционную смесь по каплям до pH=6. Водную фазу концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO (3 мл), полученный раствор добавляли в H<sub>2</sub>O (9 мл) по каплям при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 20 минут и фильтровали чтобы собрать твердое вещество. Твердое вещество промывали с помощью H<sub>2</sub>O (3 мл \* 3) и концентрировали *in vacuo* с получением соединения 12 в виде белого твердого вещества. Для показателей MS, рассчитанных для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 537,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 537,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (s, 4H), 5,32-5,24 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,46 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,21-3,02 (m, 5H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,59-2,38 (m, 3H), 2,15 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 2,07-1,89 (m, 5H).

## Пример 13 (общая процедура М)

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 9. Данная общая процедура М иллюстрирует схему 9 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



## Соединение 13

8-Фторизохинолин-6-карбонитрил (13b). В раствор 6-бром-8-фторизохинолин (13a, 700 мг, 3,10 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (545,45 мг, 4,65 ммоль, 294,84 мкл, 1,5 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (357,85 мг, 309,67 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1 часа при воздействии M.W. в атмосфере N<sub>2</sub>. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что 13a было израсходовано полностью и образовалось одно основное новое пятно. Смесь гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> до pH > 8 и экстрагировали этилацетатом (80 мл \* 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/ этилацетат=от 10:1 до 3:1) с получением 13b в виде желтого твердого вещества.

8-Фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбонитрил (13c). В раствор 8-фторизохиолин-6-карбонитрила (13b, 200 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в AcOH (6 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (65,93 мг, 1,74 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0-20°C в течение 5 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что 13b было израсходовано полностью и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) при 20°C и добавлением NaHCO<sub>3</sub> (водн.), доводили pH>7, затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=1:1) с получением 13c в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,37 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,09 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H).

трет-Бутил-6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (13d). Смесь 8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбонитрила (13c, 140 мг, 794,60 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (12b, 323,46 мг, 953,52 мкмоль, 1,2 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (72,76 мг, 79,46 мкмоль, 0,1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (517,79 мг, 1,59 ммоль, 2 экв.) и BINAP (98,95 мг, 158,92 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза при 25°C, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 13c было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл +10 мл) и водой (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 13d в виде светло-желтого твердого вещества 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,94 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (br t, J=5,6 Гц, 2H), 3,00 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,63 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (13e). Смесь трет-бутил-6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (13d, 90 мг, 207,13 мкмоль, 1 экв.), Pd/C (9,00 мг, чистота 10%) в MeOH (3 мл) дегазировали и продували с помощью H<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв. дюйм). TLC (дихлорметан: этилацетат=30:1) показала, что 13d было израсходовано полностью и было обнаружено новое пятно. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 13e в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,48 (dd, J=7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24-7,18

(m, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,24 (br s, 2H), 3,92 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,98 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,85 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 2,78-2,63 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

8-Фтор-2-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил (13f). В раствор трет-бутил-4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (13e, 90 мг, 206,18 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (0,25 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что 13e было израсходовано полностью и образовалось одно новое пятно. Смесь регулировали до pH=8 с помощью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 13f в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

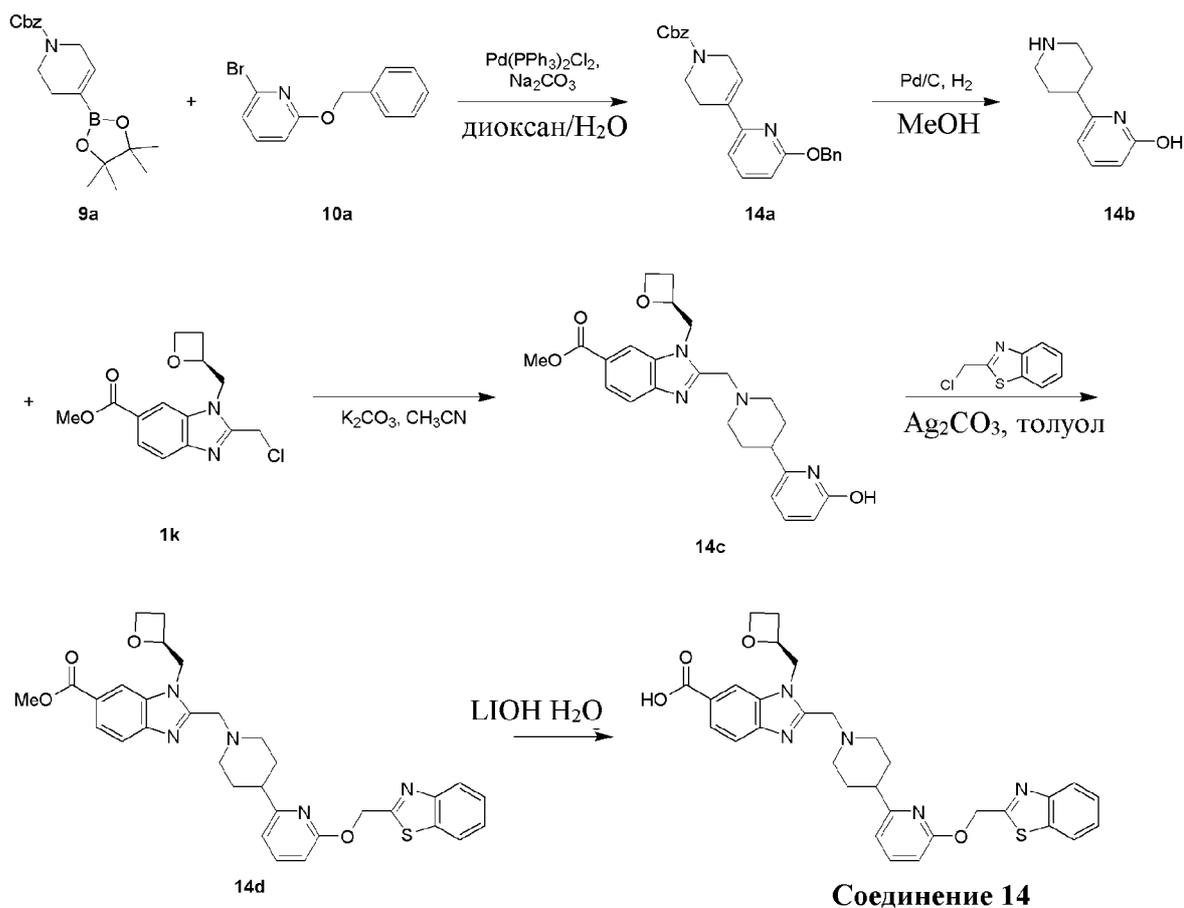
(S)-Метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (13g). В раствор 8-фтор-2-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрила (13f, 90 мг, 267,53 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 78,85 мг, 267,53 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,97 мг, 267,53 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 13g было полностью израсходовано и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 13g в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,20 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,55 (t, J=8,0 Гц, 2H), 5,31-5,19 (m, 1H), 4,82-4,62 (m, 5H), 4,44 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 5H), 3,91 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,67-2,44 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 13). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (13g, 170 мг, 285,87 мкмоль, 1 экв.) в THF (12 мл), H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (17,99 мг, 428,80 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 13g было израсходовано и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (водн., 1 M). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали

этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин) с получением соединения 13 в виде белого твердого вещества. Для показателей MS, рассчитанных для  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_3$ ), необходимые масса/заряд 581,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 581,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  8,18 (s, 1H), 8,04 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,81 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,47 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,56 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 5,24 (br s, 1H), 4,81-4,62 (m, 5H), 4,44 (td,  $J=5,8, 8,9$  Гц, 1H), 4,03 (br s, 2H), 3,90 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,97 (br t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 2,54-2,28 (m, 3H), 2,83-2,26 (m, 1H), 1,94 (br d,  $J=8,4$  Гц, 4H).

Пример 14 (общая процедура N) (S)-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 10. Данная общая процедура N иллюстрирует схему 10 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Бензил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (14a). В смесь бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (9a, 155,94 мг, 454,34 мкмоль, 1,2 экв.) и 2-(бензилокси)-6-бромпиридина

(10a, 100 мг, 378,62 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли смесь карбоната натрия (120,39 мг, 1,14 ммоль, 3 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и дихлорпалладия; трифенилфосфан (13,29 мг, 18,93 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 9a было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Остаток выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 14a в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,43-7,29 (m, 8H), 6,94 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 5,44-5,39 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,23 (br d, J=2,8 Гц, 2H), 3,74 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 2,64 (br s, 2H).

6-(Пиперидин-4-ил)пиридин-2-ол (14b). В раствор бензил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (14a, 100 мг, 249,71 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (60 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв.дюйм) при 20°C в течение 5 часов. С помощью LCMS показывали, что 14a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 14b (50 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,53 (dd, J=7,0, 8,9 Гц, 1H), 6,50-6,34 (m, 1H), 6,24 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,14 (br d, J=12,6 Гц, 2H), 2,77-2,58 (m, 3H), 1,88 (br d, J=10,0 Гц, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H).

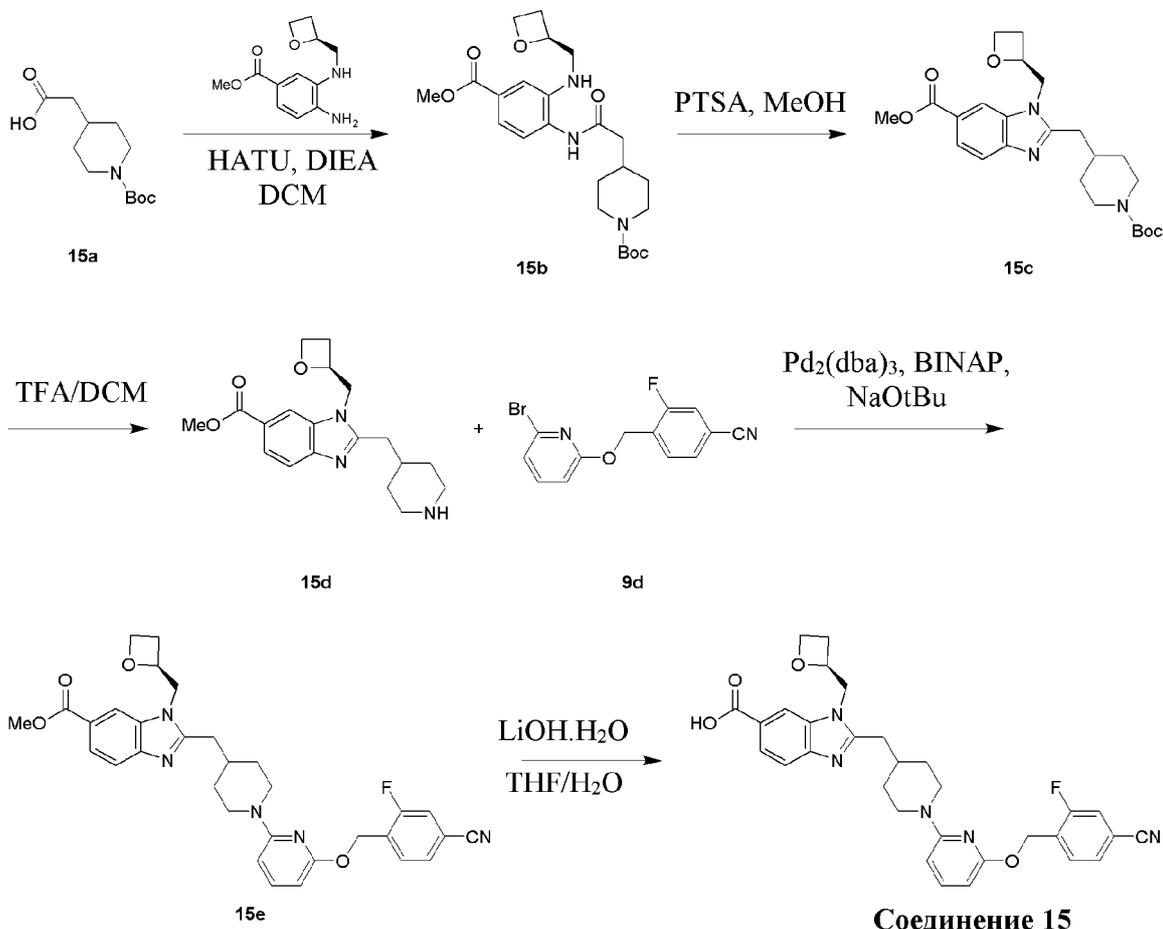
(S)-Метил-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (14c). В смесь 6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ола (14b, 50 мг, 280,54 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 74,41 мг, 252,48 мкмоль, 0,9 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193,86 мг, 1,40 ммоль, 5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 14b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Остаток выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM: MeOH=10:1) с получением 14c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,06-7,87 (m, J=8,6 Гц, 1H), 7,79-7,62 (m, J=8,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,2, 8,8 Гц, 1H), 6,36 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,31-5,05 (m, 1H), 4,80-4,62 (m, 2H), 4,45 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,13-3,97 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 4H), 3,06 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 2,95 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 2H).

(S)-Метил-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (14d). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (14c, 50 мг, 114,55 мкмоль, 1 экв.) и 2-(хлорметил)бензо[d]тиазола (23,14 мг, 126,00 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63,17 мг, 229,09 мкмоль, 10,39 мкл, 2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. TLC (этилацетат:метанол=10:1) показала, что 14c было израсходовано полностью и образовалось одно новое пятно. Остаток выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=10:1) с получением 14d в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,22 (dq, J=3,0, 6,8 Гц, 1H), 4,80-4,57 (m, 3H), 4,39 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 3,96 (s, 5H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,93-1,70 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 14). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (14d, 35 мг, 59,96 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (2,52 мг, 59,96 мкмоль, 1 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,9 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 32 часов. С помощью LCMS показывали, что 14d осталось, и была обнаружена требуемая масса. Смесь гасили добавлением лимонной кислоты (10%, водн.) до pH=6-7, и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 20%-40%, 6 мин) с получением соединения 14 в виде белого твердого вещества. Для показателей MS, рассчитанных для [M+H] + (C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S), необходимые масса/заряд 570,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 570,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (s, 1H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,85 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,19 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 4,38 (td, J=6,0, 8,9 Гц, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,51-2,25 (m, 3H), 1,90 (br d, J=8,6 Гц, 4H).

Пример 15 (общая процедура O)\_\_\_\_(S)-2-((1-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 11. Данная общая процедура О иллюстрирует схему 11 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



(S)-трет-Бутил-4-(2-((4-(метоксикарбонил)-2-((оксетан-2-илметил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (15b). HATU (579,36 мг, 1,52 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (492,32 мг, 3,81 ммоль, 663,50 мкл, 3 экв.) добавляли в раствор 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (15a, 386,16 мг, 1,59 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (6 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем (S)-метил-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (300 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор при 20°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15,5 часа. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 15b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,89-7,75 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 2H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,74 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46-3,25 (m, 2H), 2,75 (br s, 3H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,33 (br d, J=6,6 Гц, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,57 (br s, 3H), 1,30-1,09 (m, 3H).

(S)-Метил-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15c). TosOH (217,51 мг, 1,26 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор (S)-трет-бутил-4-(2-((4-(метоксикарбонил)-2-((оксетан-2-илметил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (15b, 530 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 80°C в течение 2,5 часа. TLC (пластина 1: дихлорметан:метанол= 20:1) и TLC (пластина 2: петролейный эфир:этилацетат=0:1) показала, что 15b было израсходовано полностью и обнаружила новое основное пятно. Смесь регулировали до pH=9 с помощью водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан:метанол=от 80:1 до 20:1) с получением 15c в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,62 (dt, J=6,0, 7,8 Гц, 1H), 4,47-4,31 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,93 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,30 (ddd, J=3,8, 7,6, 11,5 Гц, 1H), 1,80 (br s, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,96 (br d, J=5,0 Гц, 1H).

(S)-Метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-(пиперидин-4-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15d). Раствор (S)-метил-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (15c, 300 мг, 676,38 мкмоль, 1 экв.) в TFA (0,5 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 15c было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=9 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 15d в виде желтого твердого вещества.

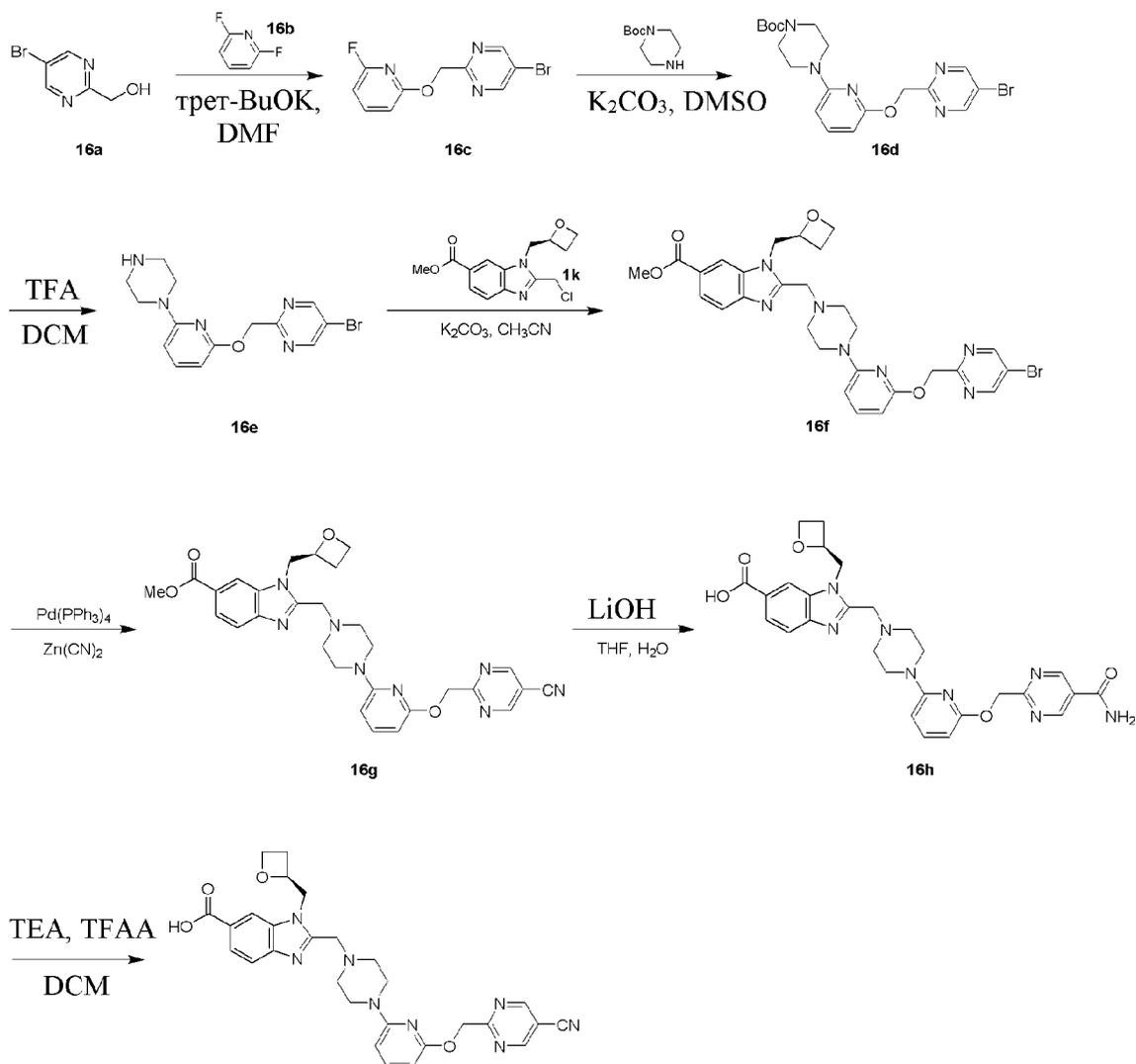
(S)-Метил-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15e). NaOtBu (179,10 мг, 1,86 ммоль, 4 экв.), BINAP (29,01 мг, 46,59 мкмоль, 0,1 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21,33 мг, 23,30 мкмоль, 0,05 экв.) добавляли в раствор (S)-метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-(пиперидин-4-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (15d, 160 мг, 465,90 мкмоль, 1 экв.) и 4-(((6-бромпиперидин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (9d, 171,15 мг, 559,08 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (6 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. TLC (этилацетат:петролейный эфир=3:1) показала, что 9d было израсходовано и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=1:3) с получением 15e в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 8,26 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,76-7,59 (m, 4H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,52-5,41 (m, 3H), 5,17 (br dd, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,70-4,54 (m, 2H), 4,54-

4,47 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,23 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 3,95-3,88 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,27 (ddd, J=3,8, 7,6, 11,2 Гц, 1H), 1,75 (br d, J=11,6 Гц, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 15). LiOH.H<sub>2</sub>O (11,05 мг, 263,33 мкмоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор (S)-метил-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (15e, 0,1 г, 175,55 мкмоль, 1 экв.) в THF (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) при 20°C в течение 48 ч. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что большая часть 15e была израсходована. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150\*40 мм\*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 20%-50%, 8 мин) с получением соединения 15 (50,39 мг, 89,55 мкмоль, выход 51,01%, чистота 98,74%) в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,3. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,18 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,40 (td, J=6,2, 9,0 Гц, 1H), 4,24 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 2,96 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,79 (br t, J=11,6 Гц, 3H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,28 (br s, 1H), 1,75 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 1,29 (q, J=11,8 Гц, 2H).

Пример 16 (общая процедура Р) (S)-2-((4-(6-((5-Цианопиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 12. Данная общая процедура Р иллюстрирует схему 12 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 16

5-Бром-2-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)пиримидин (16с). В смесь (5-бромпиридин-2-ил)метанола (16а, 500 мг, 2,65 ммоль, 1 экв.) и 2,6-дифторпиридина (16b, 365,32 мг, 3,17 ммоль, 289,93 мкл, 1,2 экв.) в THF (5 мл) добавляли трет-БуОК (1 М, 2,65 мл, 1 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. TLC показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl. (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл\*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором 10 мл, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 2:1) с получением 16с в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,79 (s, 2H), 7,70 (q, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=1,3, 8,0 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=2,4, 7,8 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H).

трет-Бутил-4-(6-((5-бромпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (16d). В раствор 5-бром-2-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)пиримидина (16с, 500 мг, 1,76 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,31 г, 7,04

ммоль, 4 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (729,77 мг, 5,28 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 16с было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением 16d в виде грязно-белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 450,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 450,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,77 (s, 2H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,38-3,31 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

5-Бром-2-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиримидин (16e). В смесь трет-бутил-4-(6-((5-бромпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16d, 240 мг, 532,94 мкмоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0,8 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 16d было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 16e в виде желтого масла. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O), необходимые масса/заряд 350,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 350,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,87 (s, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,21-3,16 (m, 4H).

(S)-Метил-2-((4-(6-((5-бромпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (16f). В смесь 5-бром-2-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиримидина (16e, 180 мг, 513,97 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 151,48 мг, 513,97 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (213,10 мг, 1,54 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. TLC (этилацетат:метанол=20:1) показала, что 16e было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=20:1) с получением 16f в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,76 (s, 2H), 8,17 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,23 (tdd, J=3,2, 6,8, 9,8 Гц, 1H), 4,77-4,59 (m, 3H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 5H), 3,42-3,31 (m, 4H), 2,83-2,64 (m, 1H), 2,56 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,53-2,33 (m, 1H).

(S)-Метил-2-((4-(6-((5-цианопиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (16g). (S)-Метил-2-

((4-(6-((5-бромпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (16f, 140 мг, 230,08 мкмоль, 1 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (162,11 мг, 1,38 ммоль, 87,63 мкл, 6 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26,59 мг, 23,01 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для микроволновой обработки в DMA (3 мл). Герметичную пробирку нагревали при 160°C в течение 1 часа при воздействии M.W. TLC (этилацетат:метанол=20:1) показала, что 16f было полностью израсходовано и образовались одно новое основное пятно и несколько второстепенных пятен. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре гасили добавлением NaClO(водн.) (50 мл). Фильтрат выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=20:1) с получением 16g в виде желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9,10 (s, 2H), 8,40-8,33 (m, 1H), 7,99 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,0, 10,0 Гц, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 2H), 4,48 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 4,06-3,78 (m, 4H), 3,29 (br t, J=4,9 Гц, 4H), 2,83-2,64 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 4H), 2,53-2,33 (m, 1H).

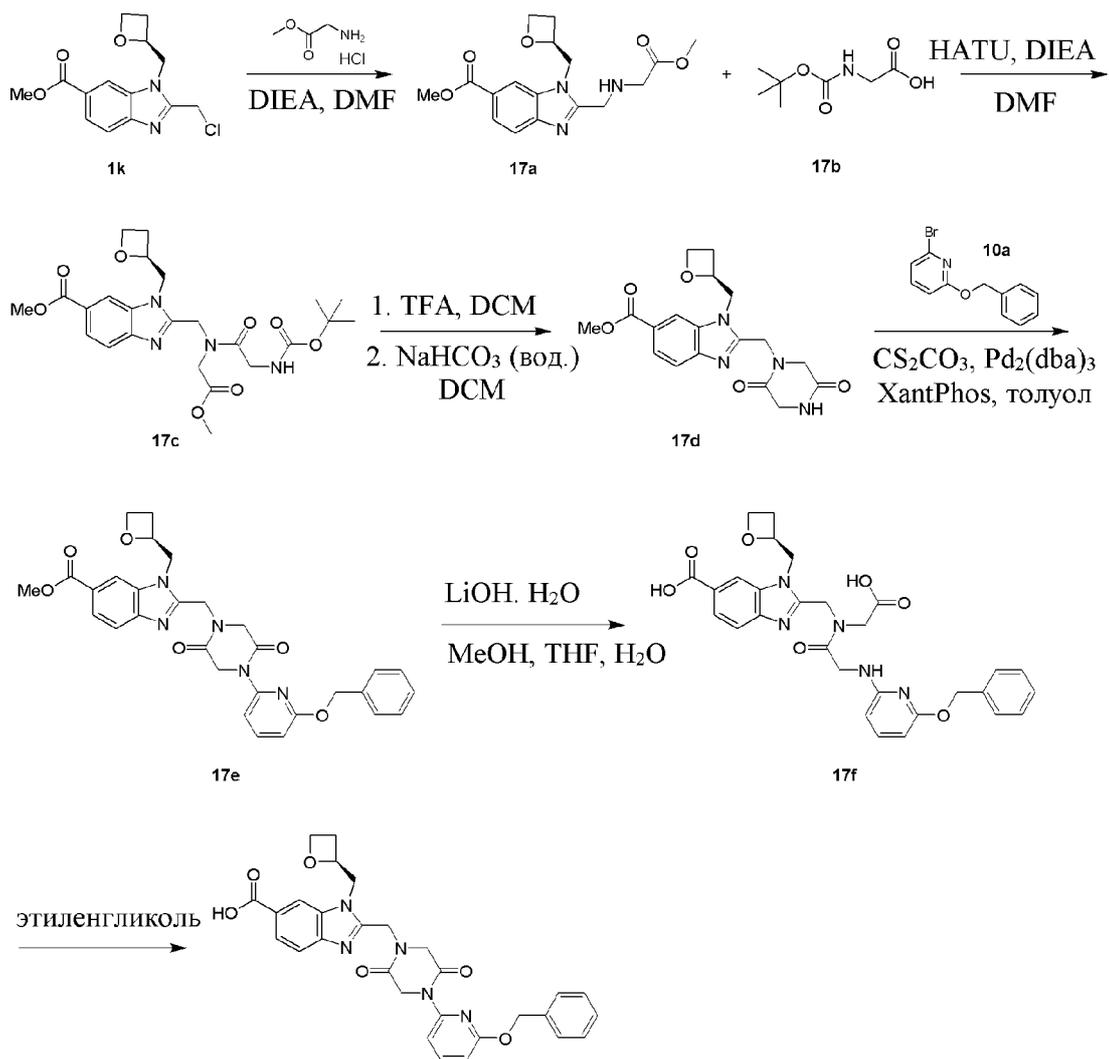
(S)-2-((4-(6-((5-Карбамоилпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (16h). В смесь (S)-метил-2-((4-(6-((5-цианопиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (16f, 60 мг, 108,19 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (9,08 мг, 216,38 мкмоль, 2 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 12°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Смесь гасили добавлением раствора лимонной кислоты (10%, водн.) до pH=7 и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в MeOH (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 1%-30%, 8 мин) с получением 16h в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>), необходимые масса/заряд 559,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 559,3. 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9,12 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=2,9, 7,9 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,25 (br dd, J=2,6, 7,3 Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 3H), 4,45 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,27 (br s, 4H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,52 (br d, J=8,6 Гц, 5H).

(S)-2-((4-(6-((5-Цианопиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 16). В смесь (S)-2-((4-(6-((5-карбамоилпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (16h, 10 мг, 17,90 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TEA (10,87 мг, 107,41 мкмоль, 14,95

мкл, 6 экв.) и TFAA (11.28 мг, 53,71 мкмоль, 7,47 мкл, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0-20°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 16h было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-35%, 8 мин) с получением соединения 16 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 541,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 541,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,96 (s, 2H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,05 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,24 (br s, 1H), 4,76-4,61 (m, 3H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,31 (br s, 4H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,51-2,39 (m, 1H).

Пример 17 (общая процедура Q) (S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 13. Данная общая процедура Q иллюстрирует схему 13 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 17

(S)-Метил-2-(((2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**17a**). В раствор (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**1k**, 500 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) и метил-2-аминоацетата (532,49 мг, 4,24 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (1,10 г, 8,48 ммоль, 1,48 мл, 5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что **1k** было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением **17a** в виде грязно-белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>), необходимые масса/заряд 348,4, определенные с помощью LCMS масса/заряд 348,4.

(S)-Метил-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-N-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетиламино)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**17c**). К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты

(17b, 409,51 мг, 2,34 ммоль, 1,4 экв.) и DIEA (431,60 мг, 3,34 ммоль, 581,67 мкл, 2 экв.) в DMF (6 мл) одной порцией добавляли HATU (857,08 мг, 2,25 ммоль, 1,35 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 минут. Затем в смесь добавляли (S)-метил-2-(((2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (17a, 580 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.) в DMF (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что 17b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 17c в виде желтого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

(S)-Метил-2-((2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (17d). В раствор (S)-метил-2-(((2-метокси-2-оксоэтил)ацетида)амино)-N-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетида)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (17c, 680 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в DCM (7 мл) добавляли TFA (1,08 г, 9,45 ммоль, 0,7 мл, 7,01 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 17c было полностью израсходовано. Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл \* 2) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол= 10:1) с получением 17d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,10 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,50, 1,53 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,23-6,17 (m, 1H), 6,20 (br s, 1H), 5,17 (qd, J=7,0, 2,4 Гц, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,70 (dd, J=15,6, 6,8 Гц, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,51 (dd, J=15,6, 2,45 Гц, 1H), 4,38 (dt, J=9,2 Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,30 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H).

(S)-2-(((2-((6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)амино)-N-(карбоксиметил)ацетида)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (17e). Смесь (S)-метил-2-((2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (17d, 80 мг, 214,84 мкмоль, 1 экв.), 2-(бензилокси)-6-бромпиридина (10a, 113,48 мг, 429,68 мкмоль, 2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,00 мг, 214,84 мкмоль, 1 экв.), Xantphos (7,46 мг, 12,89 мкмоль, 0,06 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,84 мг, 10,74 мкмоль, 0,05 экв.) в тол. (3 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 17d было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (5 мл \* 3). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол= 10:1) с получением 17e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,6 Гц, 1

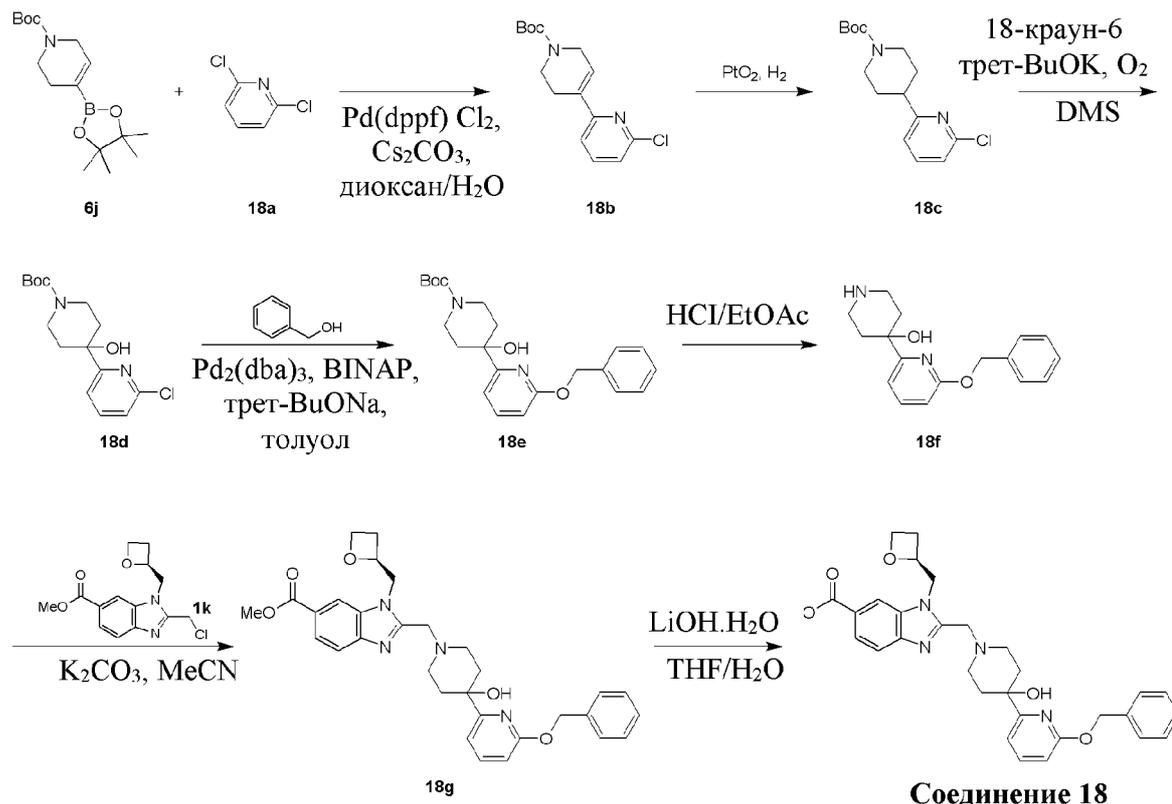
H), 7,78 (d, J= 8,6 Гц, 1 H), 7, 69-7,58 (m, 2 H), 7,48-7,28 (m, 5 H), 6,66 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 5,23-5,14 (m, 1 H), 5,13-5,02 (m, 2 H), 4,78-4,68 (m, 3 H), 4,62-4,56 (m, 1 H), 4,52 (dd, J=15,8, 2,21 Гц, 1 H), 4,44 (d, J=5,4 Гц, 2 H), 4,41-4,33 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 1 H), 2,51-2,40 (m, 1 H).

(S)-2-((2-((6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)амино)-N-(карбоксиметил)ацетамидо)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (17f). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (17e, 50 мг, 90,00 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,5 мл), метанола (0,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (1 M, 179,99 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 17e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. В реакционную смесь по каплям добавляли HCl (1 M) до pH=6. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении с получением 17f в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>), необходимые масса/заряд 560,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 560,1.

S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 17). Смесь (S)-2-((2-((6-(бензилокси)пиридин-2-ил)амино)-N-(карбоксиметил)ацетамидо)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (17f, 45 мг, 80,42 мкмоль, 1 экв.) в этиленгликоле (1 мл) перемешивали при 145°C в течение 5 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что большая часть 17f была израсходована, и была обнаружена требуемая масса. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм\*10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>НСO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-40%, 8 мин) с получением соединения 17 в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,94-7,03 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,70 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 5,23-5,12 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,76 (dd, J=7,2, 15,8 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,39 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,34 (d, J=2,8 Гц, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 1H).

Пример 18 (общая процедура R) (S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 14. Данная общая процедура R иллюстрирует схему 14 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-6-хлор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат (18b). Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (354,96 мг, 485,11 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,48 г, 10,67 ммоль, 2,2 экв.) добавляли в раствор 2,6-дихлорпиридина (18a, 1,44 г, 9,70 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (6j, 1,5 г, 4,85 ммоль, 1 экв.) в диоксане (15 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 95°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (пластина 1: петролейный эфир:этилацетат=5:1) и с помощью TLC (пластина 2: петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что осталось следовое количество 6j, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 18b в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (t, J =7,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J =7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J =7,8 Гц, 1H), 6,69 (br s, 1H), 4,12 (br s, 2H), 3,63 (t, J =5,6 Гц, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 9H).

трет-Бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (18c). трет-Бутил-6-хлор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат (18b, 00 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор PtO<sub>2</sub> (69,33 мг, 305,32 мкмоль, 0,18 экв.) в этилацетате (6 мл) при 20°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 32 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв.дюйм). С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 18b было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь

концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=5:1) с получением 18с в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_{15}H_{21}ClN_2O_2$ ), необходимые масса/заряд 297,0, определенные с помощью LCMS масса/заряд 297,0;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=4,6, 7,8 Гц, 2H), 4,19 (br s, 2H), 2,88 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,87 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (18d). Раствор трет-BuOK (181,48 мг, 1,62 ммоль, 1,6 экв.), 18-краун-6 (26,72 мг, 101,08 мкмоль, 0,1 экв.) и трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (18с, 300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в DMSO (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа в атмосфере O<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что 18с было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 18d в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,81-7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,98 (br d, J =13,2 Гц, 2H), 3,24 (br s, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,60 (br d, J=12,6 Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (18e). трет-BuONa (99,55 мг, 1,04 ммоль, 3 экв.), Pd2(dba)<sub>3</sub> (15,81 мг, 17,26 мкмоль, 0,05 экв.) и BINAP (21,50 мг, 34,53 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли в раствор трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (18d, 108 мг, 345,28 мкмоль, 1 экв.) и фенилметанола (186,69 мг, 1,73 ммоль, 179,51 мкл, 5 экв.) в толуоле (10 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 18d было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=3:1) с получением 18e в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,70-7,61 (m, 1H), 7,46-7,16 (m, 6H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,94 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,13 (dt, J=4,8, 13,2 Гц, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

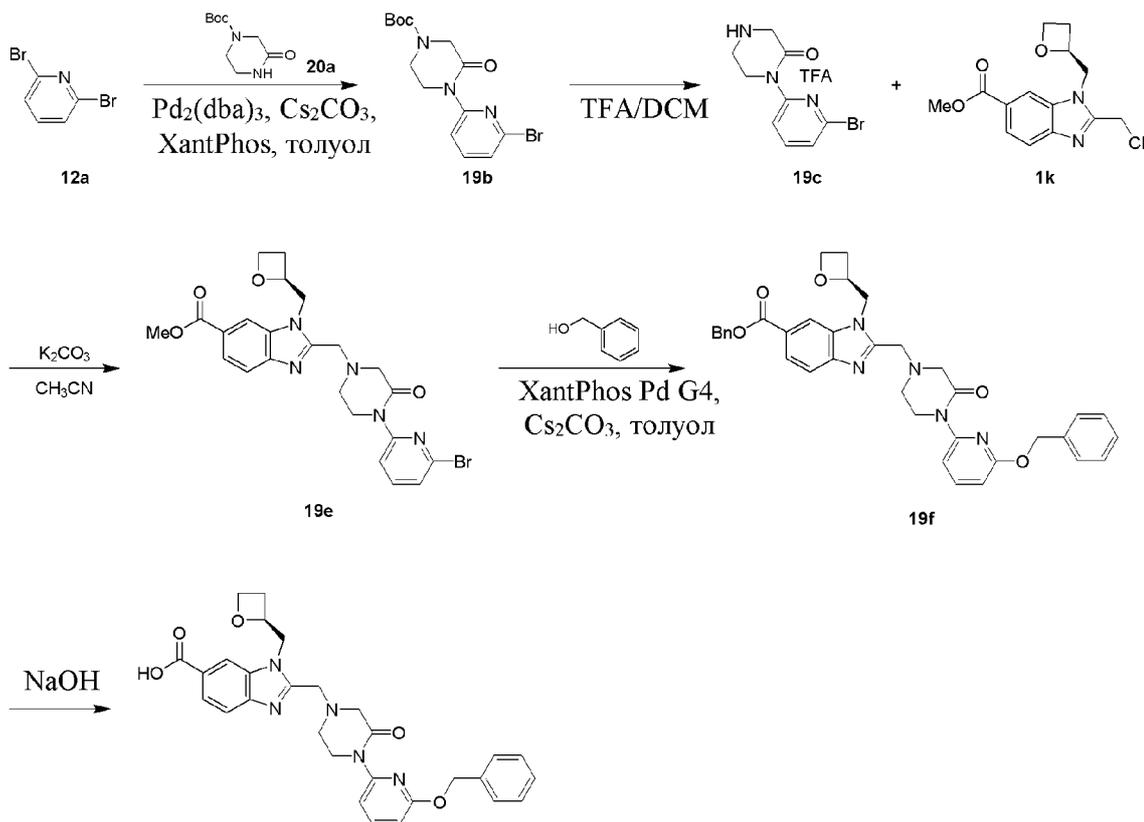
4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол (18f). Раствор трет-бутил-4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (18e, 90 мг, 234,09 мкмоль, 1 экв.) в HCl/этилацетате (4 M, 5 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 18f было израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 18f в виде желтого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_{17}H_{20}N_2O_2$ ), необходимые масса/заряд 285,0, определенные с помощью LCMS масса/заряд 285,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,11 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,61 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,50-3,36 (m, 4H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H).

(S)-Метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (18g). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193,86 мг, 1,40 ммоль, 6 экв.) добавляли в раствор 4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ола (18f, 75 мг, 233,78 мкмоль, 1 экв., HCl) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 68,90 мг, 233,78 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 5 часов. С помощью TLC (этилацетат:метанол= 8:1) показывали, что 1k осталось, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=8:1) с получением 18g в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,35-7,17 (m, 4H), 6,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,45 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,74-2,47 (m, 4H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 18). LiOH.H<sub>2</sub>O (11,75 мг, 280,12 мкмоль, 4 экв.) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (18g, 38 мг, 70,03 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 20 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта, и показывали, что осталось только следовое количество 18g. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 15%-45%, 8 мин) с получением соединения 18 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>), необходимые масса/заряд 529,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 529,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,37-7,18 (m, 4H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 5,34-5,25 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,91 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 2,85-2,70 (m, 4H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,37 (dq, J=4,5, 13,0 Гц, 2H), 1,64 (br t, J=11,2 Гц, 2H).

Пример 19 (общая процедура S) (S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 15. Данная общая процедура S иллюстрирует схему 15 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (19b). Смесь 2,6-дибромпиридина (12a, 500 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (19a, 283,16 мг, 1,41 ммоль, 0,67 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (687,70 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (96,64 мг, 105,53 мкмоль, 0,05 экв.) и Xantphos (73,28 мг, 126,64 мкмоль, 0,06 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 19b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,83-3,68 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

1-(6-Бромпиридин-2-ил)пиперазин-2-он (19c). В раствор трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (19b, 130 мг, 364,95 мкмоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5,56 г, 3,61 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 19b было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 19c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H).

(S)-Метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (19e). В раствор 1-(6-бромпиридин-2-ил)пиперазин-2-она (20c, 135 мг, 364,74 мкмоль, 1 экв., TFA) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 118,25 мг, 401,22 мкмоль, 1,1 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252,05 мг, 1,82 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 19c было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 19e в виде белого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,75 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,36 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,52-2,34 (m, 1H).

(S)-Бензил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (19f). Смесь (S)-метил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (19e, 50 мг, 97,21 мкмоль, 1 экв.), фенилметанола (105,12 мг, 972,06 мкмоль, 101,07 мкл, 10 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфана; (9,35 мг, 9,72 мкмоль, 0,1 экв.), Xantphos (8,44 мг, 14,58 мкмоль, 0,15 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158,36 мг, 486,03 мкмоль, 5 экв.) в толуоле (2 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 19e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=10:1) с получением 19f в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,16 (d, J=12,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8,6, 17,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=4,2 Гц, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,45-7,29 (m, 8H), 6,63 (t, J=4,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (br s, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,37 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 2,91 (br d, J=9,8 Гц, 2H), 2,76 (br s, 1H), 2,45 (br s, 1H).

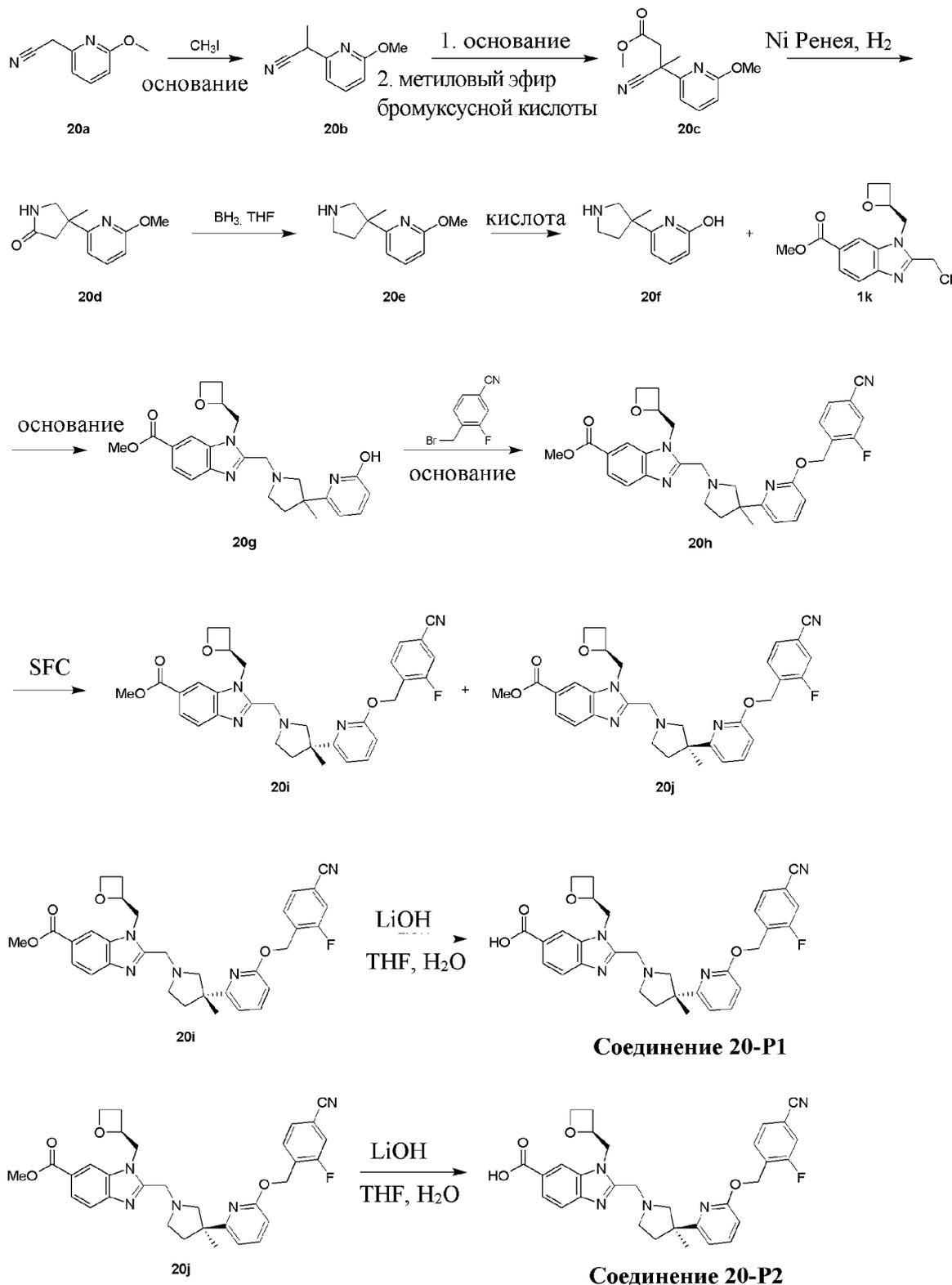
(S)-2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 19). В раствор (S)-бензил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (19f, 30 мг, 48,57 мкмоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли NaOH (1 M, 0,6 мл, 12,35 экв.) при 15°C, смесь перемешивали в течение 16 часов при 15°C. С помощью LCMS показывали, что 19f было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. В смесь добавляли раствор лимонной кислоты (10%, водн.) до pH=7, и концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток разбавляли в H<sub>2</sub>O (1 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали in vacuo и затем очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge Prep

OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15%-45%, 8 мин) с получением соединения 19 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>), необходимые масса/заряд 528,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 528,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,82 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,06 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,35 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,94 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,39 (br s, 1H), 2,91 (br t, J=5,2 Гц, 2H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H).

Пример 20 (общая процедура Т) 2-(((R)-3-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и

2-(((S)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 16. Данная общая процедура Т иллюстрирует схему 16 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



2-(6-Метоксипиридин-2-ил)пропаннитрил (20b). трет-BuOK (454,42 мг, 4,05 ммоль, 1 экв.) порциями добавляли в раствор 2-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила (20a, 600 мг, 4,05 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 0,5 часов. Затем в реакционную смесь добавляли CH<sub>3</sub>I (574,80 мг, 4,05 ммоль, 252,10 мкл, 1 экв.) в THF (1,2 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1

часа. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу продукта и показывали, что 20a было израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 20b в виде коричневого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_9H_{10}N_2O$ ), необходимые масса/заряд 163,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 163,1.

Метил-3-циано-3-(6-метоксипиридин-2-ил)бутаноат (20c). NaH (221,96 мг, 110,98 ммоль, чистота 60%, 30,00 экв.) добавляли в смесь 2-(6-метоксипиридин-2-ил)пропаннитрила (20b, 600 мг, 3,70 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) при 0°C. Затем раствор перемешивали при 90°C в течение 0,5 часа. Затем в реакционную смесь добавляли метил-2-бромацетат (679,10 мг, 4,44 ммоль, 419,20 мкл, 1,2 экв.) при 20°C и смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 20b было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 20c в виде желтой жидкости.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ -d)  $\delta$  7,62 (dd,  $J=7,4, 8,4$  Гц, 1H), 7,27 (t,  $J=3,8$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,92-3,87 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,29 (d,  $J=16,4$  Гц, 1H), 3,01 (d,  $J=16,4$  Гц, 1H), 1,78 (s, 3H).

4-(6-Метоксипиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-он (20d). Ni (147,08 мг, 2,51 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор метил-3-циано-3-(6-метоксипиридин-2-ил)бутаноата (20c, 587 мг, 2,51 ммоль, 1 экв.) в EtOH (35 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 60°C в течение 5,5 часа в атмосфере  $H_2$  (50 фунтов/кв.дюйм). С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 20c было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что 20c было израсходовано. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 20d в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_{11}H_{14}N_2O_2$ ), необходимые масса/заряд 207,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 207,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOD$ -d4)  $\delta$  7,62 (dd,  $J=7,4, 8,3$  Гц, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,67-6,59 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 3H), 3,79 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 3,41 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 3,00 (d,  $J=16,6$  Гц, 1H), 2,36 (d,  $J=16,4$  Гц, 1H), 1,52 (s, 3H).

2-Метокси-6-(3-метилпирролидин-3-ил)пиридин (20e).  $NH_3$ .THF (1 M, 12,77 мл, 6 экв.) добавляли в раствор 4-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-она (20d, 439 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) при 0°C. Затем раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу продукта и показывали, что реакция 20d была израсходована. HCl (1M, 2 мл) добавляли в раствор при 20°C и реакционную смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением

20e в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_{11}H_{16}N_2O$ ), необходимые масса/заряд 193,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 193,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,28-8,21 (m, 1H), 7,88 (dd, J=7,6, 8,4 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,24 (td, J=7,4, 13,3 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H).

6-(3-Метилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ол (20f). Раствор 2-метокси-6-(3-метилпирролидин-3-ил)пиридина (20e, 150 мг, 780,21 мкмоль, 1 экв.) в HBr (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 12 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что 20e было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 20f в виде коричневого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  ( $C_{10}H_{14}N_2O$ ), необходимые масса/заряд 179,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 179,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,24 (dd, J=7,8, 8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,59 (s, 2H).

Метил-2-((3-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20g).  $K_2CO_3$  (504,03 мг, 3,65 ммоль, 5 экв.) добавляли в раствор 6-(3-метилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ола (20f, 130 мг, 729,39 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 161,23 мг, 547,04 мкмоль, 0,75 экв.) в  $CH_3CN$  (10 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 2 часов. С помощью TLC (этилацетат:метанол= 1:1) показывали, что 20f было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 20g в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,96 (dd, J=0,9, 8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=4,6, 7,1, 9,0 Гц, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,42 (dd, J=5,6, 9,0 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=4,6, 13,6 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,16 (dtd, J=4,2, 8,4, 12,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,46 (d, J=3,2 Гц, 3H).

Метил-2-((3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20h).  $Ag_2CO_3$  (240,05 мг, 870,56 мкмоль, 39,48 мкл, 2 экв.) добавляли в раствор метил-2-((3-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20g, 190 мг, 435,28 мкмоль, 1 экв.) и 4-(бромметил)-3-фтор-бензонитрила (93,16 мг, 435,28 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 4 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу продукта и показывали, что 20g было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 20h в виде желтого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 570,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 570,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,70-7,39 (m, 5H), 6,97 (dd, J=1,2, 7,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,45-5,26 (m, 2H), 5,15-4,99 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 4H), 3,31 (s, 7H), 3,12 (dd, J=6,8, 8,8 Гц, 1H), 2,88-2,58 (m, 4H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).

Метил-2-(((R)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20i) и метил-2-(((S)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20j). Метил-2-(((3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20h) разделяли с помощью хиральной SFC (DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA]; В%: 45%-45%, мин) с получением 20i в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,57-7,38 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,33-5,33 (m, 1H), 5,40-5,24 (m, 1H), 5,03 (dq, J=2,4, 7,4 Гц, 1H), 4,76 (dd, J=7,6, 15,1 Гц, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,17 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,99-3,85 (m, 4H), 3,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).

20j получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,29 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,71-7,54 (m, 3H), 7,52-7,39 (m, 2H), 6,97 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,48-5,34 (m, 2H), 5,11 (dq, J=2,6, 7,2 Гц, 1H), 4,75 (dd, J=7,2, 15,3 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,38 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,13-3,89 (m, 5H), 3,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,84 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,46-2,32 (m, 2H), 1,86 (ddd, J=6,2, 8,4, 12,7 Гц, 1H), 1,37 (s, 3H).

2-(((R)-3-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 20-P1). LiOH.H<sub>2</sub>O (6,40 мг, 152,56 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((R)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20i, 79 мг, 138,69 мкмоль, 1 экв.) в THF (5,6 мл) и H<sub>2</sub>O (2,4 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу продукта и показывали, что 20i все еще осталось. LiOH.H<sub>2</sub>O (6,40 мг, 152,56 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в смесь при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение еще 24 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что 20i было израсходовано. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм\*3 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с получением соединения 20-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,72-7,39 (m, 5H), 6,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,48-5,32 (m, 2H), 5,07 (dt, J=5,2, 7,2 Гц, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,75 (br dd, J=7,4, 15,2 Гц, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,09 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,81 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).

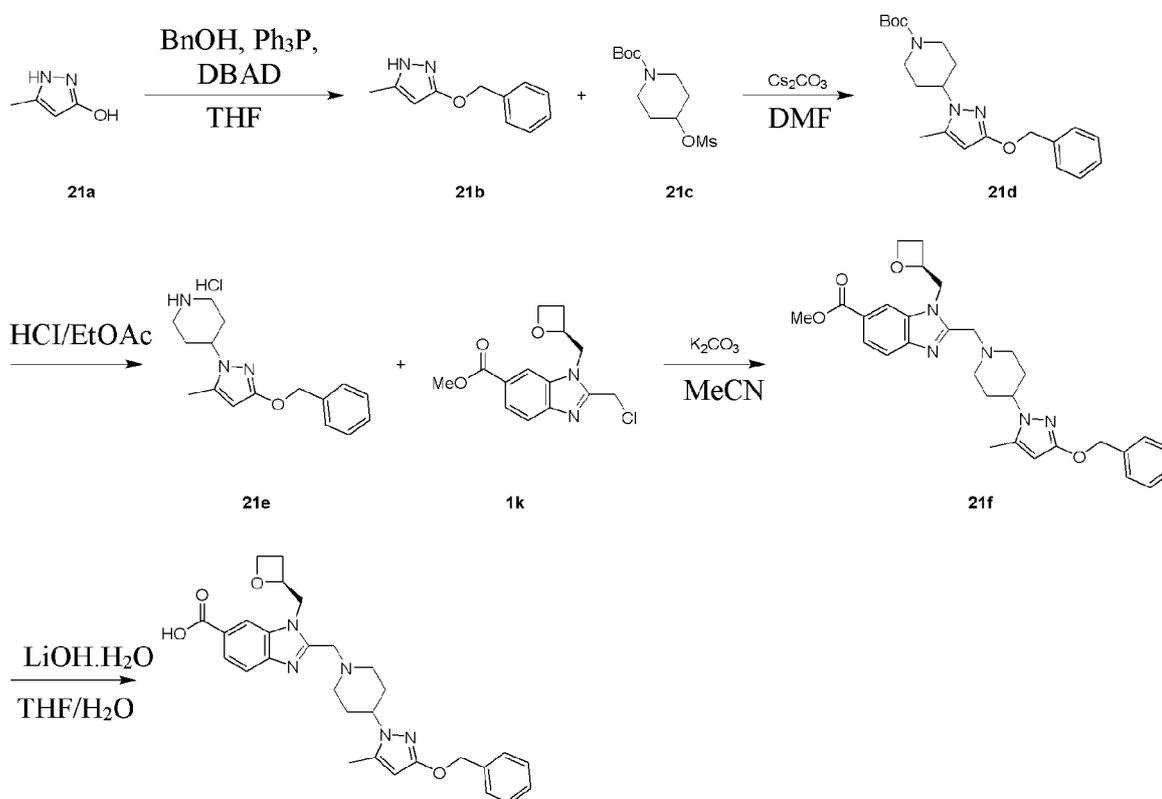
2-(((S)-3-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 20-P2). LiOH.H<sub>2</sub>O (6,16 мг, 146,76 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор метил-2-(((S)-3-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20j, 76 мг, 133,42 мкмоль, 1 экв.) в THF (5,6 мл) и H<sub>2</sub>O (2,4 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что 20j осталось. LiOH.H<sub>2</sub>O (6,16 мг, 146,76 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор при 20°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение еще 24 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемые показатели MS продукта и показывали, что 20j было израсходовано. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с получением 20-P2 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,71-7,43 (m, 5H), 7,01 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,50-5,35 (m, 2H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,73 (br dd, J=7,2, 15,4 Гц, 1H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,42-4,18 (m, 3H), 3,41 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,90 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,52-2,35 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,42 (s, 3H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и

другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой 20i и 20j, и полученное соединение представляет собой соединение 20. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, 20i и 20j, а также соединений 20-P1 и 20-P2, каждое из которых связано с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 21 (общая процедура U) (S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура V иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 21

3-(Бензилокси)-5-метил-1H-пиразол (21b). PPh<sub>3</sub> (2,35 г, 8,97 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор 5-метил-1H-пиразол-3-ола (21a, 0,8 г, 8,15 ммоль, 1 экв.) и фенолметанола (1,59 г, 14,68 ммоль, 1,53 мл, 1,8 экв.) в THF (20 мл) при 20°C. Затем в раствор добавляли DBAD (2,07 г, 8,97 ммоль, 1,1 экв.) в THF (1 мл) при 20°C, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что 21a осталось, и образовалось одно новое пятно. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 21b в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,47-7,25 (m, 6H), 5,53 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

трет-Бутил-4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (21d). Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 г, 3.76 ммоль, 2 экв.) добавляли в раствор 3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразола (21b, 354 мг, 1,88 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (21c, 840,62 мг, 3,01 ммоль, 1,6 экв.) в DMF (7 мл) при 20°C. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 20 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывали, что осталось следовое количество 21b, и образовалось два новых пятна. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 21d в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,24-4,12 (m, 3H), 2,92 (br s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (dq, J=4,2, 12,4 Гц, 2H), 1,79 (br d, J=12,2 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

4-(3-(Бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин соль·HCl (21e). Раствор трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (21d, 160 мг, 430,72 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 21d было израсходовано и образовалось одно новое пятно. Раствор концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 21e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,51-7,23 (m, 5 H), 7,21-7,08 (m, 1 H), 5,23-5,06 (m, 2 H), 3,61-3,48 (m, 2 H), 3,25-3,08 (m, 2 H), 2,44-1,98 (m, 8 H).

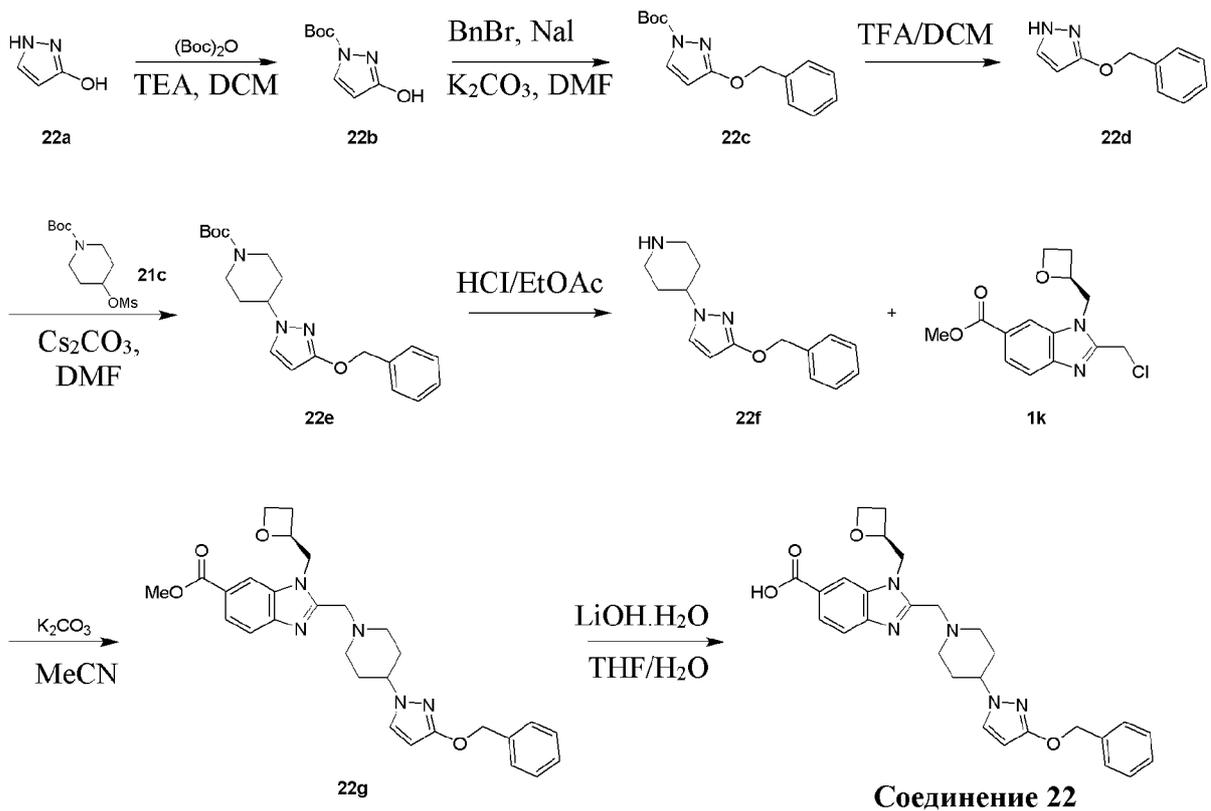
(S)-Метил-2-((4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (21e). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291,84 мг, 2,11 ммоль, 5 экв.) добавляли в раствор 4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидиновой соли·HCl (21e, 130 мг, 422,33 мкмоль, 1 экв., HCl) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 124,47 мг, 422,33 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью TLC (этилацетат:метанол=10:1) показывали, что 21e было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=10:1) с получением 21e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,93 (dd, J=7,4, 15,4 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=2,4, 15,4 Гц, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,49 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 3H), 3,06 (br d, J=11,8 Гц,

1H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,63 (td, J=1,9, 3,8 Гц, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,42-2,07 (m, 7H), 1,80 (br t, J=13,4 Гц, 2H).

(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 21). LiOH.H<sub>2</sub>O (47,54 мг, 1,13 ммоль, 4 экв.) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(3-(бензилокси)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (21e, 150 мг, 283,22 мкмоль, 1 экв.) в THF (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 40 часов. С помощью LCMS показывали, что 21e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=8 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 15%-50%, 8 мин) с получением соединения 21 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 516,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 516,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,91 (dd, J=7,4, 15,4 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=2,3, 15,4 Гц, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,48 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,08 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,95 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,26-2,06 (m, 5H), 1,81 (br t, J=12,4 Гц, 2H).

Пример 22 (общая процедура V) (S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура V иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилат (22b). В раствор 1H-пиразол-3-ола (22a, 1 г, 11,89 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (2,86 г, 13,08 ммоль, 3,01 мл, 1,1 экв.) и TEA (1,32 г, 13,08 ммоль, 1,82 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с MTBE (50 мл) при 20°C в течение 15 минут и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали *in vacuo* с получением 22b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 12,36 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 5,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,73-1,57 (m, 9H).

трет-Бутил-3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-карбоксилат (22c). В раствор трет-бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (22b, 400 мг, 2,17 ммоль, 1 экв.) и BnBr (742,85 мг, 4,34 ммоль, 515,87 мкл, 2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли NaI (325,52 мг, 2,17 ммоль, 1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (900,40 мг, 6,51 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 22b было израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. В реакционную смесь добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), затем экстрагировали с помощью MTBE (150 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 1:1) с получением 22c в виде белого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,78 (d,

J=4,0 Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,70 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

3-(Бензилокси)-1H-пиразол (22d). В раствор трет-бутил-3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-карбоксилата (22c, 200 мг, 729,09 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (880,00 мг, 7,72 ммоль, 571,43 мкл, 10,59 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 22c было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 22d в виде белого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,36-7,22 (m, 5H), 7,18 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,09 (s, 2H).

трет-Бутил-4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (22e). В раствор 3-(бензилокси)-1H-пиразола (22d, 110 мг, 522,17 мкмоль, 1 экв., соль TFA) и трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (21c, 364,67 мг, 1,31 ммоль, 2,5 экв.) в DMF (4 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (425,33 мг, 1,31 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 21c было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали с помощью MTBE (150 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 35%-65%, 8 мин) с получением 22e в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  7,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 5,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (tt, J=3,4, 6,8 Гц, 1H), 3,54-3,27 (m, 4H), 1,94-1,65 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

4-(3-(Бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (22f). Смесь трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (22e, 79 мг, 221,01 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 7,90 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 22e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 22f в виде белого твердого вещества. Смесь применяли на следующей стадии без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,05-7,85 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,25 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 6,34-6,21 (m, 1H), 5,40 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4,65-4,81 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 4H), 2,31-2,03 (m, 4H).

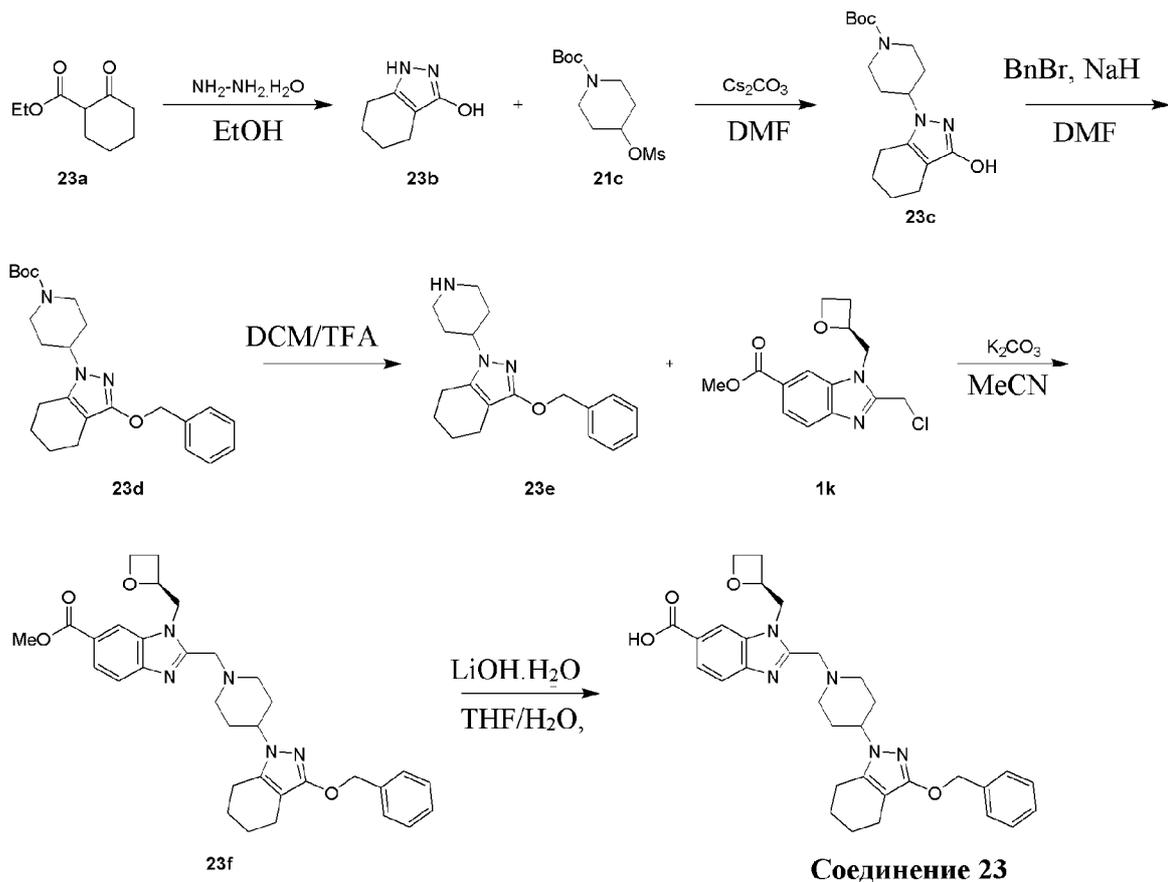
(S)-Метил-2-((4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (22g). В раствор 4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (22f, 64 мг, 217,84 мкмоль, 1 экв., HCl), (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 70,63 мг, 239,63 мкмоль, 1,1 экв.) в ACN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150,54 мг, 1,09 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 22f было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=10:1) с получением 22g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,16 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,26-5,18 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,74-4,54 (m, 2H), 4,50-4,33 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,89-3,79 (m, 1H), 2,86-2,70 (m, 2H), 2,68-2,33 (m, 5H), 2,06-1,70 (m, 4H).

(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (22). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (22g, 90 мг, 174,55 мкмоль, 1 экв.) в THF (3.15 мл) и H<sub>2</sub>O (1,35 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (25 мг, 595,75 мкмоль, 3,41 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 22g было израсходовано и была обнаружена требуемая масса. В реакционную смесь добавляли лимонную кислоту до pH=6 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с H<sub>2</sub>O (1,5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением соединения 22 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 502,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 502,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,97 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,16 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,82 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 4,49-4,33 (m, 2H), 4,05-3,78 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,62 (br s, 2H), 2,55-2,41 (m, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,81 (br s, 2H).

Пример 23 (общая процедура W) (S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 18. Данная общая процедура W иллюстрирует схему 18 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индазол-3-ол (23b). В раствор этил-2-оксоциклогексанкарбоксилата (23a, 1 г, 5,88 ммоль, 943,40 мкл, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (450,18 мг, 8,81 ммоль, 437,06 мкл, чистота 98%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 23a было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут. Затем белое твердое вещество собирали с помощью фильтрации. Водную фазу гасили с помощью HCl (1 М, 2 мл) и отбрасывали. Осадок на фильтре промывали с помощью EtOH (3 мл \* 3) и высушивали при пониженном давлении с получением 23b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 2,49 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,30 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,84-1,67 (m, 4H).

трет-Бутил-4-(3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (23c). В раствор 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ола (23b, 600 мг, 4,34 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (21c, 1,33 г, 4,78 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,83 г, 8,69 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 23b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от

10:1 до 0:1) с получением 23с в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 4.74 (tt, J=3,8, 7,6 Гц, 1H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,55 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,36 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(3-(бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат(23d). В раствор трет-бутил-4-(3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (23с, 470 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaNH (87,73 мг, 2,19 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Затем в смесь добавляли бромметилбензол (250,10 мг, 1,46 ммоль, 173,68 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение еще 1 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) показывали, что большая часть 23с была израсходована и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) при 20°C, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл \* 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 23d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,34-7,22 (m, 3H), 7,07 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,76 (td, J=3,8, 7,6 Гц, 1H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,38 (td, J=6,0, 12,4 Гц, 4H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

3-(Бензилокси)-1-(пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол (23e). В раствор трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (23d, 320 мг, 777,58 мкмоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 23d было израсходовано и образовалось одно основное новое пятно. Смесь регулировали до pH 8 с помощью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.). Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 23e в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,34-7,23 (m, 3H), 7,07 (br d, J=7,1 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,91 (br s, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,15 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,17 (br s, 4H), 1,82-1,64 (m, 4H).

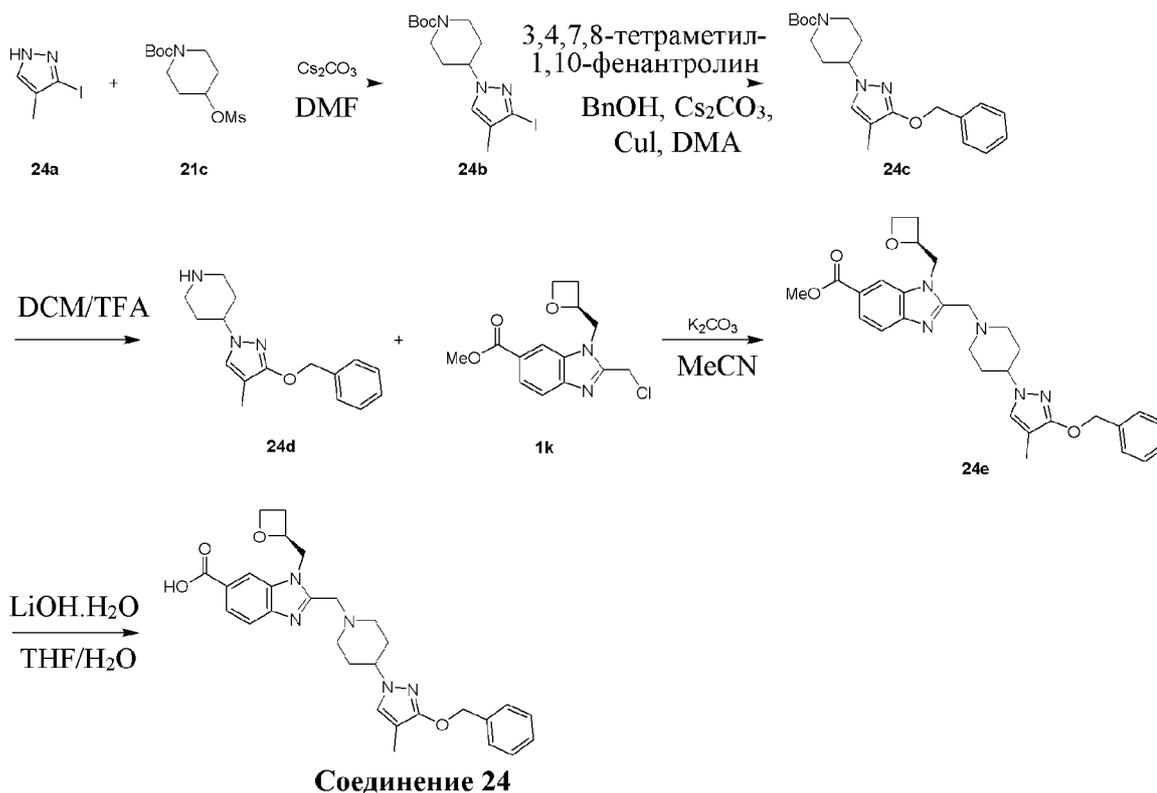
(S)-Метил-2-((4-(3-(бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (23f). В раствор 3-(бензилокси)-1-(пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола (23e, 250 мг, 802,77 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1к, 236,60 мг, 802,77 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110,95 мг, 802,77 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 23e было израсходовано, и была обнаружена требуемая

масса. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 23f в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Гц, 2H), 5,24 (dq, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 4,53 (td, J=3,8, 7,6 Гц, 1H), 4,45 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 4H), 2,35 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 6H).

(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 23). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-(бензилокси)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (23f, 150 мг, 263,30 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (27,62 мг, 658,25 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 23f было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH 6 с помощью лимонной кислоты (водн, 1 M) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 23 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 556,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 556,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,13-8,01 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,06 (br d, J=7,2 Гц, 2H), 5,18 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,79-4,57 (m, 4H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,48-2,31 (m, 5H), 2,09 (br s, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H).

Пример 24 (общая процедура X) (S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 19. Данная общая процедура X иллюстрирует схему 19 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(3-йод-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (24b). В раствор 3-йод-4-метил-1H-пиразола (24a, 500 мг, 2,40 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (21c, 1,34 г, 4,81 ммоль, 2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 г, 6,01 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 24a было израсходовано, и образовалось одно основное новое пятно. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 24b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,11 (s, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 2,85 (br s, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (24c). Смесь трет-бутил-4-(3-йод-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (24b, 180 мг, 460,07 мкмоль, 1 экв.), ВnOH (497,51 мг, 4,60 ммоль, 478,37 мкл, 10 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299,80 мг, 920,14 мкмоль, 2 экв.), CuI (17,52 мг, 92,01 мкмоль, 0,2 экв.) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (43,49 мг, 184,03 мкмоль, 0,4 экв.) в DMA (3 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 24b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 24с в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,21 (br s, 2H), 4,02 (tt, J=3,8, 11,6 Гц, 1H), 2,87 (br t, J=11,6 Гц, 2H), 2,07 (br d, J=14,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 9H).

4-(3-(Бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (24d). В раствор трет-бутил-4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (24с, 120 мг, 323,04 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 24с было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=8 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 24d в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,47 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,31 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,16 (br d, J=10,6 Гц, 2H), 2,01-1,82 (m, 5H).

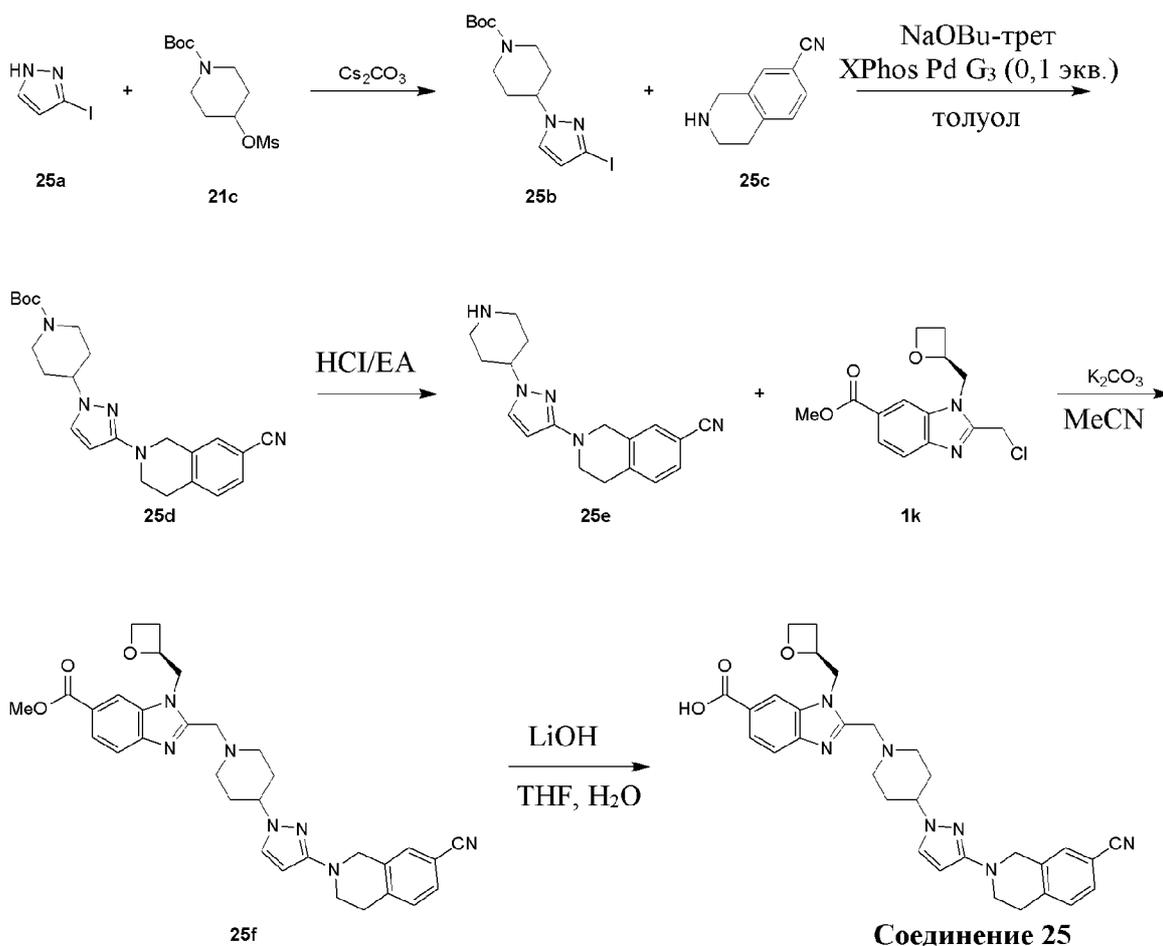
(S)-Метил-2-((4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (24e). В раствор 4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (24d, 90 мг, 331,67 мкмоль, 1 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1к, 97,75 мг, 331,67 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (1,5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,84 мг, 331,67 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 24d было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=5:1) с получением 24e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,25-5,20 (m, 3H), 4,78-4,61 (m, 3H), 4,39 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,03-3,89 (m, 5H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,32 (q, J=11,4 Гц, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 5H).

(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 24). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-(бензилокси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (24e, 100 мг, 188,81 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (19,81 мг, 472,03 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 24e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (водн, 1 M) и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; V%: 20%-50%, 8 мин) с получением соединения 24 в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,06 (br d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,83 (br d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,40 (td,  $J=5,8, 9,0$  Гц, 1H), 4,04 (br s, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,05 (br t,  $J=12,6$  Гц, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,51-2,31 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 5H).

Пример 25 (общая процедура Y) (S)-2-((4-(3-(7-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 19. Данная общая процедура Y иллюстрирует схему 19 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25b). В раствор 3-йод-1H-пиразола (25a, 4,97 г, 25,62 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-метилсульфонилпиперидин-1-карбоксилата (21c, 13,6 г, 48,68 ммоль, 1,9 экв.) в DMF

(140 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,87 г, 64,06 ммоль, 2,5 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. С помощью LCMS показывали, что 25a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл) и H<sub>2</sub>O (200 мл \* 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 3:1) с получением 25b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,32-4,16 (m, 3H), 2,83 (br t, J=11,6 Гц, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,87 (dq, J=4,4, 12,4 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(3-(7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25d). В раствор трет-бутил-4-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (25b, 119,22 мг, 316,06 мкмоль, 1 экв.) и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбонитрила (25c, 50,00 мг, 316,06 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли NaOtBu (60,75 мг, 632,11 мкмоль, 2 экв.) и XPhos Pd G3 (26,75 мг, 31,61 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 25b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь разбавляли с помощью 15 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 25d в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,40-7,33 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 5,68 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,81 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,76 (br dd, J=4,0, 12,2 Гц, 2H), 1,44-1,34 (m, 9H).

2-(1-(Пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбонитрил (25e). Раствор трет-бутил-4-(3-(7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25d, 30 мг, 73,62 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что 25d было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали in vacuo с получением 25e в виде белого твердого вещества. Твердое вещество применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

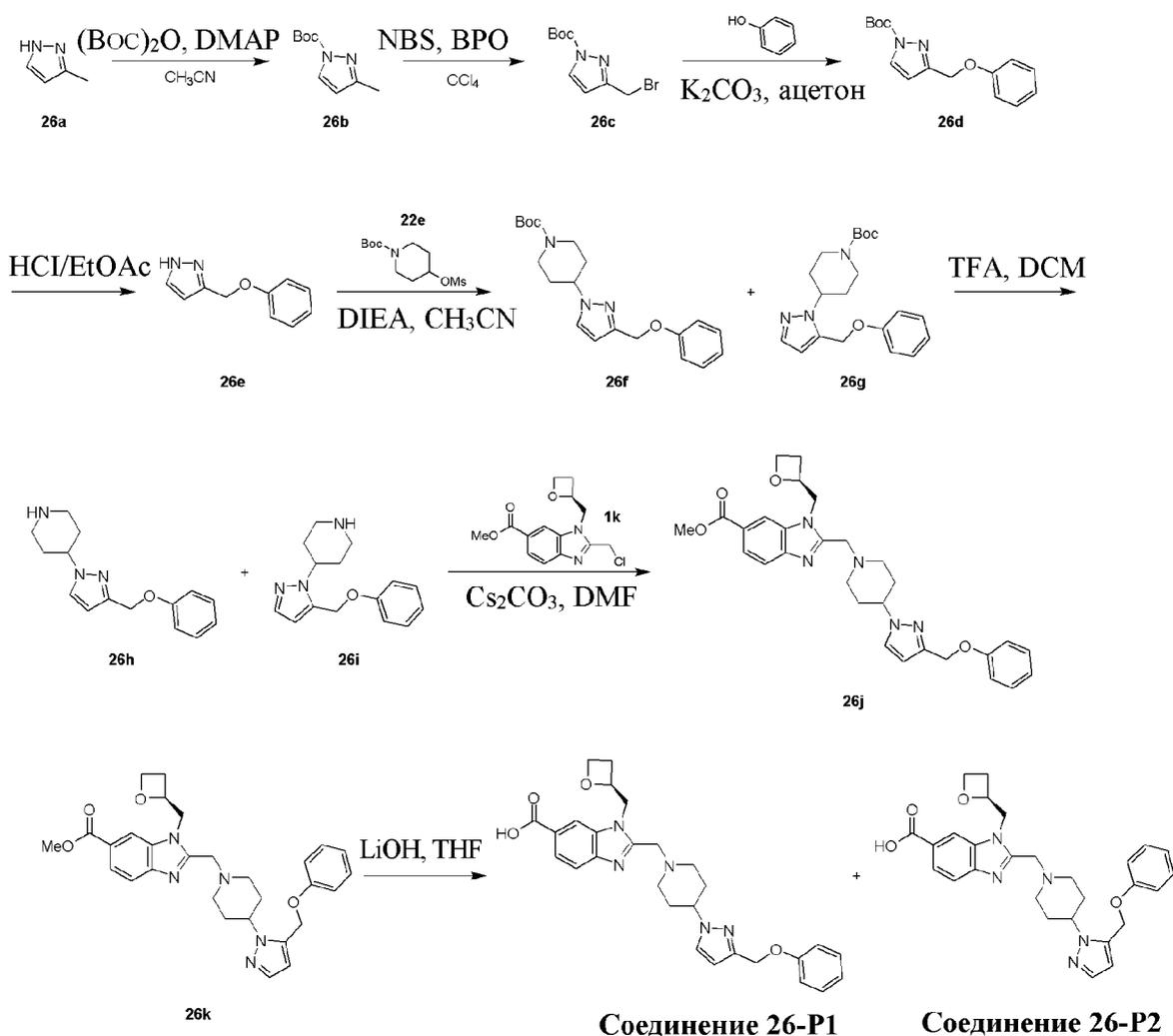
(S)-Метил-2-((4-(3-(7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (25f). В смесь 2-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбонитрила (25e, 25 мг, 72,71 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,19 мг, 290,82 мкмоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 23,57 мг, 79,98 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в

реакционную смесь. Смесь перемешивали при 50°C в течение 15,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 25e было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь разбавляли с помощью 10 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=10:1) с получением 25f в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

(S)-2-((4-(3-(7-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 25). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-(7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (25f, 10 мг, 17,68 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (1,48 мг, 35,36 мкмоль, 75,67 мкл, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 25f было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1 M) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10%-40%, 8 мин) с получением соединения 25 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 552,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 552,3. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,28 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,54 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,02 (br t, J=5,6 Гц, 4H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 3H).

Пример 26 (общая процедура Z) (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 20. Данная общая процедура Z иллюстрирует схему 20 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (26b). В раствор 3-метил-1H-пиразола (26a, 1 г, 12,18 ммоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли DMAP (1,49 г, 12,18 ммоль, 1 экв.) и (Boc)<sub>2</sub>O (3,19 г, 14,62 ммоль, 3,36 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 26a было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. В реакционную смесь добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 26b в виде желтого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H).

трет-Бутил-3-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (26c). В раствор трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (26b, 1,2 г, 6,59 ммоль, 1 экв.) в CCl<sub>4</sub> (4 мл) добавляли BPO (159,52 мг, 658,55 мкмоль, 0,1 экв.) и NBS (1,17 г, 6,59 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. С помощью LCMS показывали, что 26b было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и затем

экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 3:1) с получением 26с в виде белого масла.

трет-Бутил-3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (26d). В раствор трет-бутил-3-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (26с, 614 мг, 2,35 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (10 мл) добавляли фенол (331,95 мг, 3,53 ммоль, 310,23 мкл, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (974,98 мг, 7,05 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 26с было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Смесь 26с концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 26d в виде белого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06 (d, J=2,8 Гц, 1 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 6,97-6,85 (m, 3 H), 6,51 (d, J=2,6 Гц, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 1,67 (s, 9 H).

3-(Феноксиметил)-1H-пиразол (26е). Раствор трет-бутил-3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (26d, 170 мг, 619,73 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 1 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 26d было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 26е в виде белого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

трет-Бутил-4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (26f) и трет-бутил-4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (26g). В раствор 3-(феноксиметил)-1H-пиразола (26е, 125 мг, 717,57 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (601,37 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (584,50 мг, 1,79 ммоль, 2,5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что реагирующее вещество было полностью израсходовано и была обнаружена требуемая масса. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением смеси 26f и 26g в виде бесцветного масла.

4-(3-(Феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (26h) и 4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (26i). Раствор трет-бутил-4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (26f и 26g 141 мг, 394,47 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и

DCM (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 26f и 26g были полностью израсходованы, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 26h и 26i в виде бесцветного масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

(S)-Метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (26j) и (S)-метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (26k). В раствор 4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидина и 4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (26h и 26i, 180 мг, 699,49 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли метил-(S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 206,16 мг, 699,49 мкмоль, 1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (241,69 мг, 1,75 ммоль, 2,5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 26h и 26i были полностью израсходованы, и была обнаружена требуемая масса. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, дихлорметан:метанол=10:1) с получением смеси 26j и 26k в виде бесцветного масла.

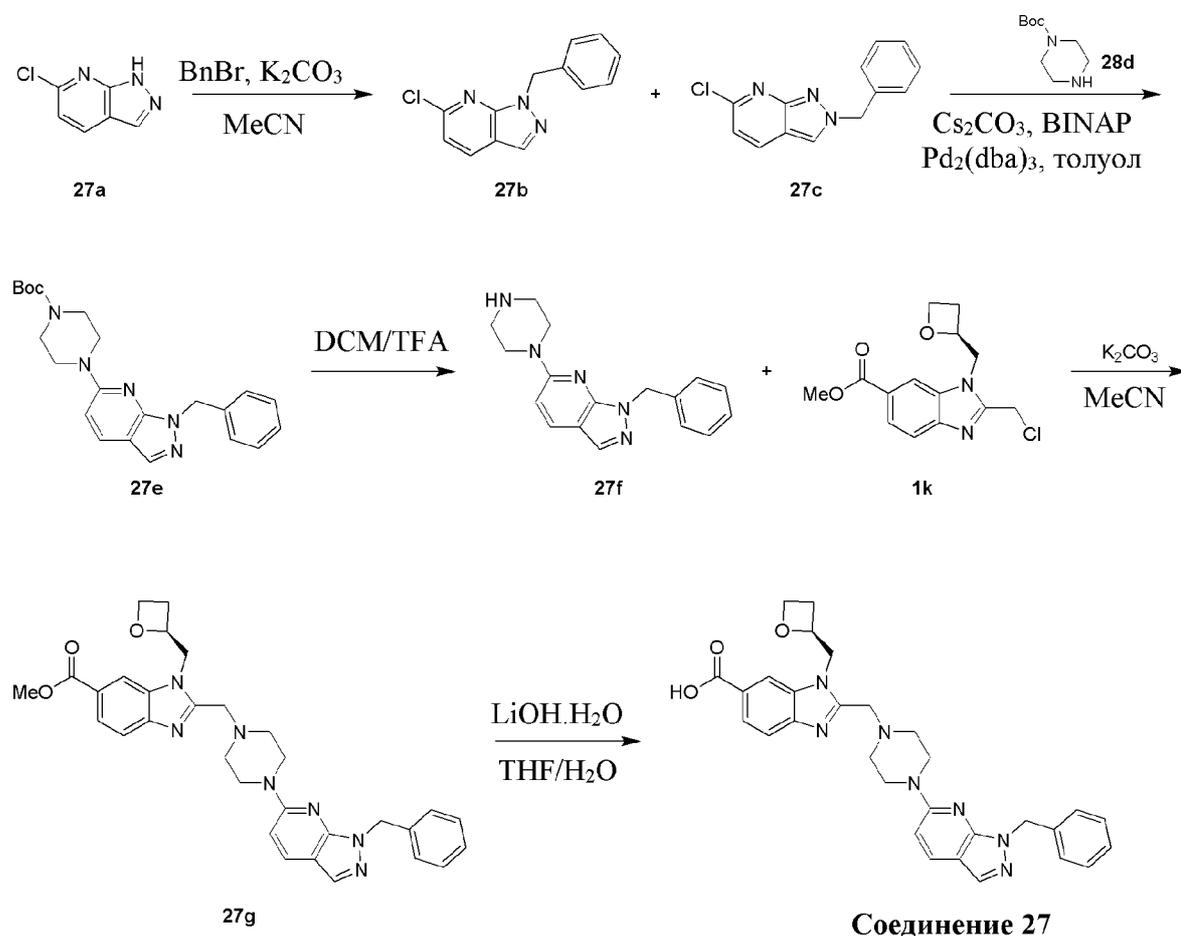
(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 26-P1) и (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 26-P2). В раствор (S)-метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата и (S)-метил-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(5-(феноксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (26j и 26k, 145 мг, 281,22 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли раствор LiOH.H<sub>2</sub>O (35,40 мг, 843,67 мкмоль, 3 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показывали, что 26j и 26k были полностью израсходованы, и образовалось одно новое пятно. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1 M). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл\*2). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением смеси двух изомеров. Два изомера разделяли с помощью хиральной SFC (прибор: Waters SFC80 препаративная SFC; колонка: Chiralpak AD, 250 \* 30 мм, внутренний диаметр 10 мкм; подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для EtOH(0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); градиент: В%=50% режим изократического элюирования; расход: 70 г/мин; температура колонки: 40°C, противодавление в системе: 100 бар) с получением соединения 26-P1 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 501,2, определенные с помощью LCMS

масса/заряд 502,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,25 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6,98-6,90 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,89-4,72 (m, 2H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,10-3,07 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,98 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,40-2,39 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 4H).

Соединение 26-P2 получали в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 501,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 502,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H) 7,96 (d, J=8 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,01-6,59 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,89-4,87 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,05-4,02 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,92-3,88 (d, J=14 Гц, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 4H), 1,98-1,95 (m, 2H).

Пример 27 (общая процедура AA)<sub>(S)</sub>-2-((4-(1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 21. Данная общая процедура AA иллюстрирует схему 21 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



1-Бензил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (27b) и 2-бензил-6-хлор-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (27c). В раствор 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (27a, 3 г, 19,54 ммоль, 1 экв.), бромметилбензол (5,01 г, 29,30 ммоль, 3,48 мл, 1,5 экв.) в MeCN (50 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,10 г, 58,61 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 27b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,11-7,92 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 5H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H). И 27c получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,94-7,92 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 5H), 7,06-7,03 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,60 (s, 2H).

трет-Бутил-4-(1-бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (27e). Смесь 1-бензил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (27b, 600 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (27d, 917,15 мг, 4,92 ммоль, 2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,60 г, 4,92 ммоль, 2 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (112,73 мг, 123,11 мкмоль, 0,05 экв.) и BINAP (153,31 мг, 246,21 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали образование нового пятна. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 1:1) с получением 27e в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,84-7,72 (m, 2H), 7,32 (br d, J=14,2 Гц, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

1-Бензил-6-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (27f). В раствор трет-бутил-4-(1-бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (27e, 125 мг, 317,68 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1,93 г, 16,88 ммоль, 1,25 мл, 53,14 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R<sub>f</sub>=0) показывали образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 27f в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (br s, 2H), 7,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36-7,21 (m, 3H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,95-3,78 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H).

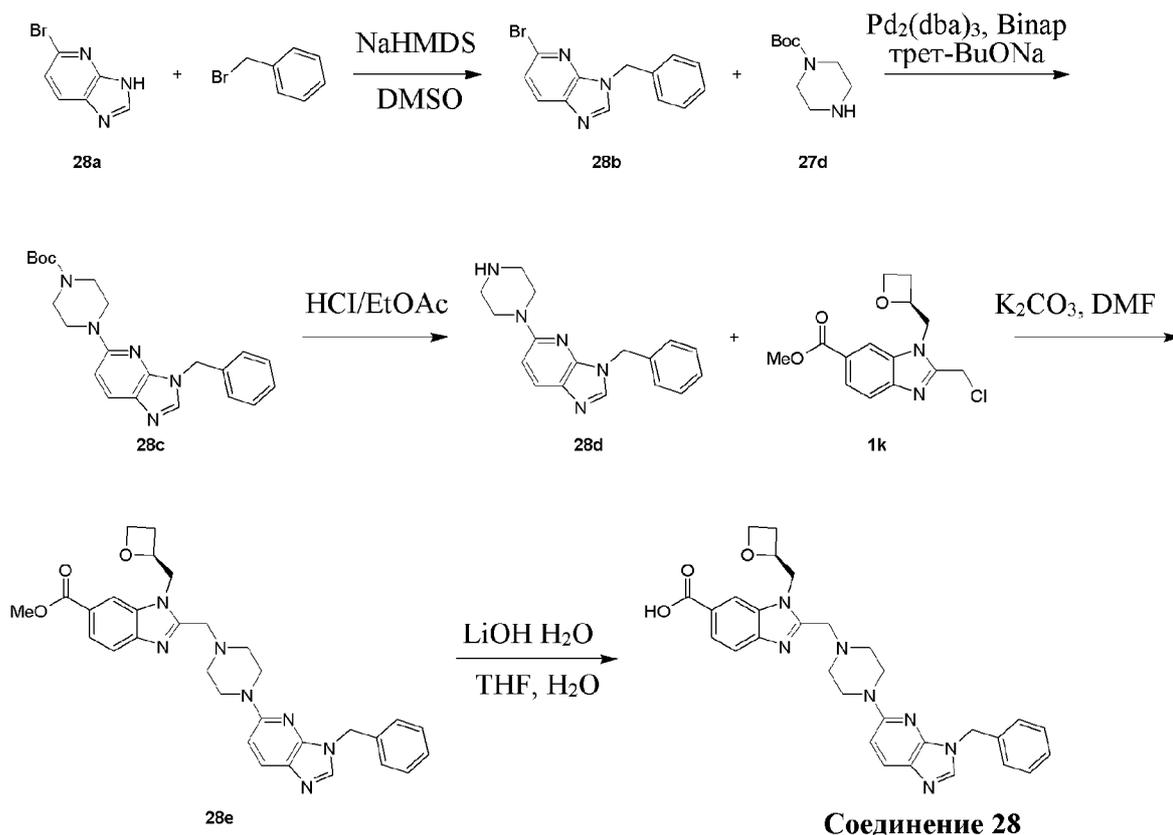
(S)-Метил-2-((4-(1-бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (27g). В раствор 1-бензил-6-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (27f, 129 мг, 316,65 мкмоль, 1 экв., TFA) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 102,66 мг, 348,32 мкмоль, 1,1 экв.) в ACN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (218,82 мг, 1,58 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 27f было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 27g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,59 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,32-5,19 (m, 1H), 4,83-4,55 (m, 3H), 4,40 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,03 (d, J=3,6 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 4H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,53-2,40 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (27). В раствор (S)-метил-2-((4-(1-бензил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (27g, 75 мг, 135,96 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (17,12 мг, 407,88 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 27g было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Затем в смесь добавляли раствор лимонной кислоты (1M) до pH=6. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой 3 раза и высушивали in vacuo с получением соединения 27 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 538,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 538,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 5H), 6,79 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,28 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 4,92 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,12-3,91 (m, 2H), 3,75 (br s, 4H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,67 (br d, J=5,6 Гц, 4H), 2,59-2,47 (m, 1H).

Пример 28 (общая процедура ВВ) (S)-2-((4-(3-Бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 21. Данная общая процедура ВВ иллюстрирует схему 21 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



3-Бензил-5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридин(28b). В раствор 5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (28a, 200 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) и (бромметил)бензола (518,23 мг, 3,03 ммоль, 3 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли NaHMDS (1 М, 1,51 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часа. С помощью TLC (этилацетат:петролейный эфир=3:1) показывали, что 28a было полностью израсходовано, и образовались два новых пятна. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:петролейный эфир: TEA=3:1: 0,05) с получением 28b в виде светло-желтого твердого вещества.

трет-Бутил-4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (28c). Смесь 3-бензил-5-бром-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (28b, 66 мг, 229,05 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (27d, 46,93 мг, 251,96 мкмоль, 1,1 экв.), BINAP (21,39 мг, 34,36 мкмоль, 0,15 экв.) и трет-BuONa (33,02 мг, 343,58 мкмоль, 1,5 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10,49 мг, 11,45 мкмоль, 0,05 экв.) в толуоле (3 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 28b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:петролейный эфир=3:1) с получением 28с в виде светло-желтого масла.

3-Бензил-5-(пиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (28d). В раствор трет-бутил-4-(3-бензил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (28с, 200 мг, 508,28 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 29с было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 28d в виде желтого твердого вещества. Остаток применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

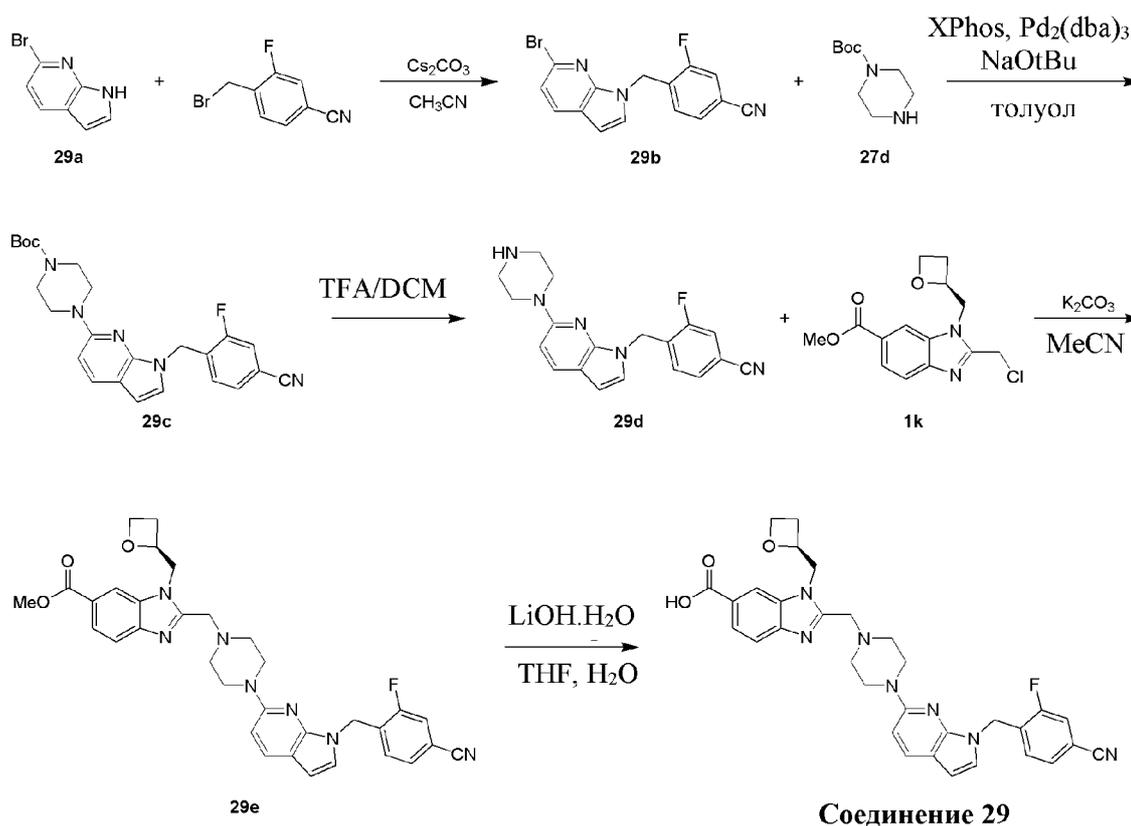
(S)-Метил-2-((4-(3-бензил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (28e). В раствор 3-бензил-5-(пиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (28d, 325 мг, 498,52 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339,21 мг, 2,45 ммоль, 5 экв.) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (1к, 100 мг, 339,29 мкмоль, 0,7 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. С помощью LCMS показывали, что 28d было полностью израсходовано и образовался один основной пик с требуемой массой. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (5 мл \* 3). Остаток экстрагировали этилацетатом (5 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=5:1) с получением 28e в виде желтого твердого вещества, 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-*d*) 8,20-8,15 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,32 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,82-4,54 (m, 3H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,70 (br t, J=4,8 Гц, 2H), 2,82-2,61 (m, 1H), 2,53-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-Бензил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 28). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-бензил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата (28e, 110 мг, 199,41 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,4 мл) добавляли раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (20,92 мг, 498,52 мкмоль, 2,5 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,6 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. LiOH·H<sub>2</sub>O (4,18 мг, 99,70 мкмоль, 0,5 экв.) добавляли в смесь, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 24 часов. С помощью LCMS показывали, что 28e было полностью израсходовано и образовался один основной пик с требуемой массой. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1M, водн.). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Неочищенный продукт

очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-30%, 10 мин) с получением соединения 28 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 538,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 538,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,11 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,0, 7,6 Гц, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,99 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,53 (br s, 4H), 2,77-2,54 (m, 5H), 2,45 (br d, J=7,8 Гц, 1H).

Пример 29 (общая процедура СС) (S)-2-((4-(1-(4-Циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 21. Данная общая процедура СС иллюстрирует схему 21 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



4-((6-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)-3-фторбензонитрил (29b). В раствор 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (29a, 0,3 г, 1,52 ммоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (651,78 мг, 3,05 ммоль, 2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (992,18 мг, 3,05 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что реагирующее вещество было израсходовано, и был обнаружен требуемый продукт. Остаток выливали в воду (5 мл). Водные слои экстрагировали этилацетатом (5 мл \* 2). Объединенные органические слои

промывали солевым раствором (5 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=20:1 до 1:1) с получением 29b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,81 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,40 (t, J=9,6 Гц, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 6,55 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 5,58 (s, 2 H).

трет-Бутил-4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (29c). В раствор 4-((6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)-3-фторбензонитрила (29b, 450 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (27d 761,58 мг, 4,09 ммоль, 3 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли XPhos (129,95 мг, 272,60 мкмоль, 0,2 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (124,81 мг, 136,30 мкмоль, 0,1 экв.) и NaOtBu (196,48 мг, 2,04 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Суспензию дегазировали *in vacuo* и продували с помощью N<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 29b было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса продукта. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 1:1) с получением 29c в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,38 (dd, J=9,2, 1,4 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1 H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 6,59 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,38 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,49-3,61 (m, 8 H), 1,50 (s, 9 H).

3-Фтор-4-((6-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрил (29d). В раствор трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (29c, 350 мг, 803,69 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли TFA (2 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 29c было израсходовано. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 29d в виде желтого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

(S)-Метил-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (29e). В раствор 3-фтор-4-((6-(пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрила (29d, 350 мг, 778,82 мкмоль, 1 экв., TFA) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (322,91 мг, 2,34 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 252,50 мг, 856,70 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в смесь, и смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 1k было израсходовано, и образовалось одно основное пятно. Остаток выливали в воду (5 мл). Водные слои экстрагировали

этилацетатом (5 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл \* 1), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением 29e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (d, J=1,2 Гц, 1 H), 7,99 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1 H), 7,75 (dd, J=13,6, 8,6 Гц, 2 H), 7,36 (dd, J=9,2, 1,6 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1 H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 6,58 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 6,37 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,20-5,29 (m, 1 H), 4,70-4,80 (m, 2 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,40 (dt, J=9,0, 6,0 Гц, 1 H), 4,00-4,08 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,56 (s, 4 H), 2,65-2,80 (m, 4 H), 2,40-2,54 (m, 1 H).

(S)-2-((4-(1-(4-Циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 29). В раствор (S)-метил-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (29e, 0,15 г, 252,67 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) добавляли раствор LiOH.H<sub>2</sub>O (10,60 мг, 252,67 мкмоль, 1 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 29e было израсходовано, и в основном пике была обнаружена масса требуемого продукта. В смесь добавляли лимонную кислоту до pH=7. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли в MeOH (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 15%-50%, 8 мин) с получением соединения 29 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 580,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 580,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,23 (s, 1 H) 8,06 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=9,2, 1,2 Гц, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,12 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 6,94 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 6,57 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,36 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,20-5,29 (m, 1 H), 4,70-4,80 (m, 2 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,41 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,55 (s, 4 H), 2,74-2,81 (m, 1 H), 2,70 (t, J=4,8 Гц, 4 H), 2,47 (ddd, J=16,2, 11,2, 7,4 Гц, 1 H).

Пример 30 (общая процедура DD) (S)-2-((4-(1-(4-Циано-2-фторбензил)-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 21. Данная общая процедура DD иллюстрирует схему 21 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 30с в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, J=1,2, 9,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,81 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,56-3,50 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

3-Фтор-4-((6-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрил (30d). Раствор трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30с, 123 мг, 260,07 мкмоль, 1 экв., HCl) в HCl/EtOAc (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 30d было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали *in vacuo* при 20°C с получением 30d в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

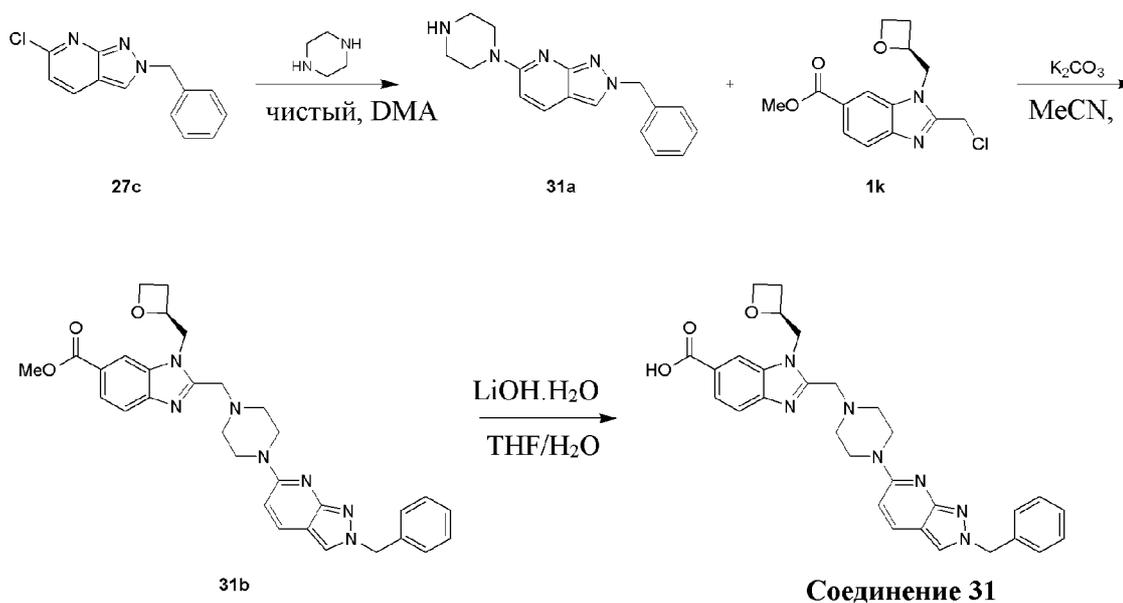
(S)-Метил-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (30е). В раствор 3-фтор-4-((6-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрила (30d, 104 мг, 278,95 мкмоль, 1 экв., HCl) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1к, 98,66 мг, 334,74 мкмоль, 1,2 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (192,76 мг, 1,39 ммоль, 5 экв.) при 20°C. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 30d было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 30е в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 9,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,27 (dd, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,46 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,72 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Циано-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 30). LiOH.H<sub>2</sub>O (8,82 мг, 210,21 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(1-(4-циано-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30е, 125 мг, 210,21 мкмоль, 1 экв.) в THF (8,4 мл) и H<sub>2</sub>O (3,6 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 8 часов. С помощью TLC (дихлорметан:метанол=10:1) показывали, что большая часть 30е осталась. LiOH.H<sub>2</sub>O (7,06 мг, 168,17 мкмоль, 0,8 экв.) добавляли в реакционную смесь при 20°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение еще 16 часов. С помощью TLC (дихлорметан:метанол=10:1) показывали, что 30е было израсходовано, и образовалось

одно основное новое пятно. Смесь регулировали до pH=3 с помощью HOAc и экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением соединения 30 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+1]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 581,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 581,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,72 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,58-2,47 (m, 1H).

Пример 31 (общая процедура EE) (S)-2-((4-(2-Бензил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 22. Данная общая процедура EE иллюстрирует схему 22 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



2-Бензил-6-(пиперазин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин (31a). В раствор 2-бензил-6-хлор-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (27с, 200 мг, 820,71 мкмоль, 1 экв.) в DMA (1 мл) добавляли пиперазин (353,46 мг, 4,10 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

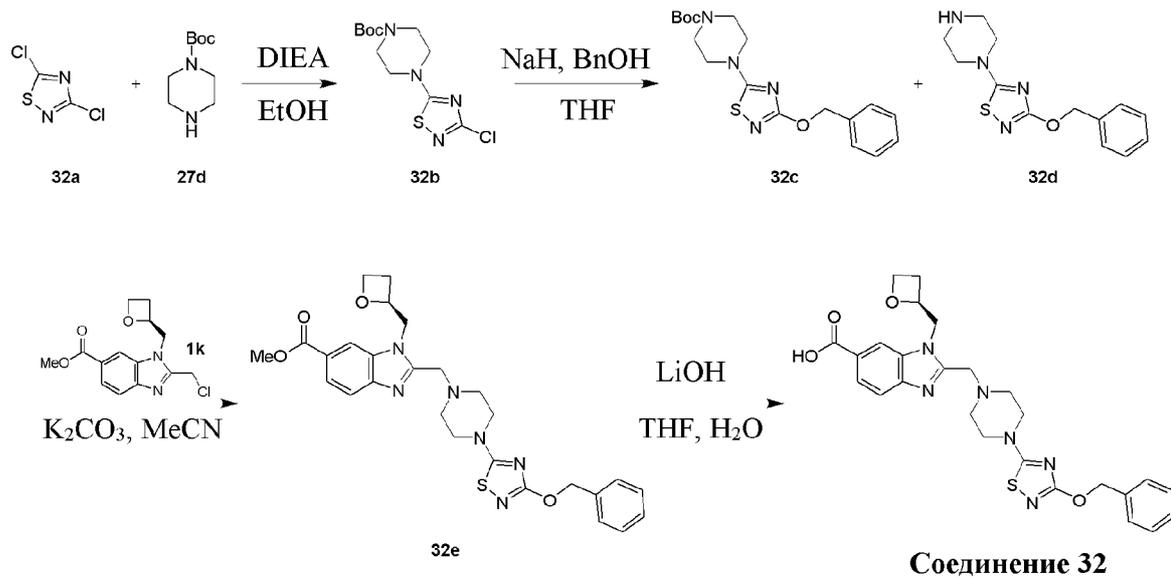
препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=10:1) с получением 31a в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,66 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,08 (m, 5H), 6,68-6,58 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,72-3,53 (m, 4H), 2,99-2,82 (m, 4H).

(S)-Метил-2-((4-(2-бензил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (31b). В раствор 2-бензил-6-(пиперазин-1-ил)-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (31a, 50 мг, 170,44 мкмоль, 1 экв.) и метил-2-(хлорметил)-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (1k, 50,23 мг, 170,44 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117,78 мг, 852,18 мкмоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=10:1) с получением 31b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,8, 15,8 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 6,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33-5,18 (m, 1H), 4,82-4,57 (m, 3H), 4,41 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,79-3,66 (m, 4H), 2,84-2,60 (m, 5H), 2,55-2,42 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-Бензил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 31). В раствор (S)-метил-2-((4-(2-бензил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (31b, 70 мг, 126,89 мкмоль, 1 экв.) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (15,97 мг, 380,68 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 24 ч. С помощью LCMS показывали, что требуемая масса была обнаружена. В реакционную смесь добавляли лимонную кислоту до pH=7, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, затем добавляли H<sub>2</sub>O (1 мл), затем фильтровали с получением 31 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 538,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 538,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,39-8,28 (m, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,68 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31 (br d, J=5,0 Гц, 5H), 6,89-6,80 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,71 (br s, 4H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,65 (br d, J=4,4 Гц, 4H), 2,58-2,46 (m, 1H).

Пример 32 (общая процедура FF)\_(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 23. Данная общая процедура FF иллюстрирует схему 23 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (32b). Смесь 3,5-дихлор-1,2,4-тиадиазола (32a, 300 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (27d, 396,52 мг, 2,13 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (800,44 мг, 6,19 ммоль, 1,08 мл, 3,2 экв.) в EtOH (5 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 32a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь разбавляли с помощью 20 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (60 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 1:1) с получением 32b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 1,49 (s, 9H), 3,61-3,49 (m, 8H).

3-(Бензилокси)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,4-тиадиазол (32d) NaH (196,85 мг, 4,92 ммоль, чистота 60%, 5 экв.) добавляли в BnOH (1,06 г, 9,84 ммоль, 1,02 мл, 10 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем раствор трет-бутил-4-(3-хлор-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (32b, 300 мг, 984,27 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли в смесь в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. С помощью LCMS показывали, что 32b было полностью израсходовано, и была обнаружена масса 32c и 32d. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) при 20°C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 32d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,56-7,41 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,47 (br d, J=4,53 Гц, 4H), 3,08-2,92 (m, 4H).

(S)-Метил-2-((4-(3-(бензилокси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (32e) В смесь 3-(бензилокси)-5-(пиперазин-1-ил)-1,2,4-тиадиазола (32d, 75 мг, 239,76 мкмоль, 1 экв., HCl) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132,55 мг, 959,03 мкмоль, 4 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 часа. Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 77,73 мг, 263,73 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в смесь, и смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часа. С помощью LCMS показывали, что 32d осталось, и была обнаружена требуемая масса. Смесь разбавляли с помощью 10 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=10:1) с получением 32e в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,14 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 3H), 4,35 (dt, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (br s, 4H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,68 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,49-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-(Бензилокси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 32). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-(бензилокси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (32e, 90 мг, 168,34 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (28,25 мг, 673,36 мкмоль, 75,67 мкл, 4 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью TLC (этилацетат:метанол=10:1, R<sub>f</sub>=0,5) показывали, что 32e было израсходовано полностью и определяли требуемую массу при LCMS. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1 M). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge VEN C18 250 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 20%-50%, 8 мин) с получением 32 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S), необходимые масса/заряд 521,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 521,3; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,56, 0,86 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,44 Гц, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5,25 (br dd, J=7,21, 2,08 Гц, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,45 (dt, J=9,14, 5,88 Гц, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,51 (br s, 4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H).

### Пример 33

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре X.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 33). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,37-5,13 (m, 1H), 4,91 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,9, 9,1 Гц, 1H), 4,12-4,01 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 3H), 3,53 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 3,43 (dt, J=2,0, 11,8 Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,53 (br s, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,71 (br d, J=12,5 Гц, 2H), 1,43-1,38 (m, 2H).

#### Пример 34

(S)-2-((4-(6-((3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 34). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,27 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,73 (br dd, J=2,3, 15,3 Гц, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,53 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 7H), 2,27 (br d, J=11,7 Гц, 2H), 1,31 (s, 3H).

#### Пример 35

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(2-(оксетан-3-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(2-(оксетан-3-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 35). 1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,80 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 3H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,23 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,52 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,63 (br d, J=5,1 Гц, 4H), 2,54 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 2,17-2,03 (m, 2H).

#### Пример 36

(S)-2-((4-(6-((4,4-Дифторциклогексил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((4,4-Дифторциклогексил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение

36). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,04 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,28 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 4,91 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,9, 9,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,52 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,63 (q, J=4,6 Гц, 4H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,04 (br s, 2H), 1,94-1,64 (m, 5H), 1,46-1,30 (m, 2H).

Пример 37

(S)-2-((4-(6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

37(S)-2-((4-(6-((1-Метилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 37). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,95 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,02 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,27 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,45 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,14 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,51 (br s, 4H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (br s, 4H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,00 (br d, J=14,1 Гц, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H).

Пример 38

(S)-2-((4-(6-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 38). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,37-5,19 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,54 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=1,3, 6,4 Гц, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,94 (br d, J=13,7 Гц, 2H), 3,53 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 3,13 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 5H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,09 (s, 4H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,39-1,15 (m, 2H).

Пример 39

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((1-Фенилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((1-Фенилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 39). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,77-6,66 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,7 Гц, 2H),

6,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,9, 9,1 Гц, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,76 (dd, J=4,6, 8,4 Гц, 2H), 3,55 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,59-2,45 (m, 1H).

Пример 40

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 40). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,48 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,3, 8,5 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=1,6, 7,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,32 (dd, J=5,3, 7,0 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,27 (br dd, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,48 (td, J=5,9, 9,2 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,46 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,80 (br s, 1H), 2,63-2,46 (m, 5H).

Пример 41

(S)-2-((4-(6-((4-Цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((4-Цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 41). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  ppm 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,54 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,95 (br d, J=13,1 Гц, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H).

Пример 42

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 42). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,48-8,44 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 6,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,70-4,70 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,67-4,59

(m, 1H), 4,46 (td, J=5,9, 9,0 Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,45 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 5H).

Пример 43

(S)-2-((4-(6-((2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((2-Оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 43). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 4H), 4,69-4,61 (m, 3H), 4,42 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,51 (br s, 4H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,68 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,58-2,44 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,08 (dd, J=6,8, 12,8 Гц, 2H).

Пример 44

(S)-2-((4-(6-(2-Циклогексилэтоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(2-Циклогексилэтоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 44). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,34-5,22 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,53 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,61 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 3H), 1,04-0,90 (m, 2H).

Пример 45

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((3-фенилоксетан-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 45). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ=8,34 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 1H), 6,23 (dd, J=5,0, 7,8 Гц, 2H), 5,24 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 5,10 (d, J=7,4 Гц, 2H), 4,95 (d, J=7,4 Гц, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,75-4,61 (m, 2H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,20 (br t, J=5,0 Гц, 4H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 4H).

Пример 46

(S)-2-((4-(6-((2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 46). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$ =8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,27 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36-4,33 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,00 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,52 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,15 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 1,79 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 1,70 (br s, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,13-0,99 (m, 2H).

#### Пример 47

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(оксетан-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 47). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$ =8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,06 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,36-5,15 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,83 (dd, J=6,2, 8,0 Гц, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,56 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,49-4,42 (m, 3H), 4,13-3,95 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,53 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,63 (q, J=4,8 Гц, 4H), 2,56-2,47 (m, 1H).

#### Пример 48

(S)-2-((4-(6-((7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((7-Оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 48). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$  8,34 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,27 (br dd, J=2,4, 7,0 Гц, 1H), 4,91 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=6,4 Гц, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 6H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 5H), 2,52 (br dd, J=9,0, 11,2 Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).

#### Пример 49

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 49). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,33-5,19 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,50 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,54 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 1,94-1,69 (m, 11H), 1,59-1,36 (m, 4H).

Пример 50

(S)-2-((4-(6-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 50). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,17 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,25 (br dd, J=2,8, 6,6 Гц, 1H), 4,79-4,62 (m, 3H), 4,42 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,28 (d, J=6,4 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,52 (br s, 4H), 2,80-2,56 (m, 8H), 2,53-2,38 (m, 3H).

Пример 51

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1-фенилциклобутокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(1-фенилциклобутокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 51). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,44-8,30 (m, 1H), 8,03-7,93 (m, 3H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 6,66-6,53 (m, 2H), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,33 (td, J=1,6, 3,2 Гц, 4H), 3,08 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,63 (br d, J=6,0 Гц, 4H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,12 (t, J=7,4 Гц, 2H).

Пример 52

(S)-2-((4-(6-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 52). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,36-5,21 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,12 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,74 (br d, J=11,8 Гц, 2H), 3,53 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,86-2,70 (m, 6H), 2,69-2,59 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 3H), 1,41 (br dd, J=2,8, 12,4 Гц, 2H).

#### Пример 53

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 53). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,59 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,44 (dd, J=1,4, 5,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,89 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 6,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,27 (br dd, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,50 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,79 (br s, 1H), 2,65-2,47 (m, 5H).

#### Пример 54

(S)-2-((4-(6-((1,1-Диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1,1-Диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 54). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,17 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,79-4,62 (m, 3H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,15 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,51 (br s, 4H), 3,11 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 4H), 2,49 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 2,25 (br d, J=10,8 Гц, 2H), 2,05-1,96 (m, 3H).

#### Пример 55

(S)-2-((4-(6-(Бензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(Бензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 55). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,10 (m, 6H), 5,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,36-5,20 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 3H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,45 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,80 (br s, 1H), 2,67-2,47 (m, 5H).

Пример 56

(S)-2-((4-(6-((1-(Метилсульфонил)азетидин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-(Метилсульфонил)азетидин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 56). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,35-5,24 (m, 1H), 4,93 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,66 (br d, J=5,9 Гц, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,40 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,10-3,93 (m, 4H), 3,87 (dd, J=6,2, 7,9 Гц, 2H), 3,55 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,60-2,49 (m, 1H).

Пример 57

(S)-2-((4-(6-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 57). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,2, 8,5 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,54 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,94 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,35-5,23 (m, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,78 (br d, J=5,3 Гц, 5H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,57 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 1H).

Пример 58

(S)-2-((4-(6-((5-Хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 58). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 6,27 (d, J=8,2

Гц, 1H), 6,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,26 (dd, J=2,6, 7,3 Гц, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,63 (dt, J=6,0, 7,9 Гц, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,43 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,78 (dtd, J=6,2, 8,1, 11,3 Гц, 1H), 2,61-2,45 (m, 5H).

Пример 59

(S)-2-((4-(6-(6-Карбамоил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Карбамоил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 59). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 2H), 6,17 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,08-6,08 (m, 1H), 5,34-5,22 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,78-4,60 (m, 3H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,53 (br t, J=4,4 Гц, 4H), 2,96 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 4H), 2,58-2,45 (m, 1H).

Пример 60

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 60). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,37 (td, J=4,0, 7,9 Гц, 2H), 6,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,28 (br dd, J=2,2, 7,3 Гц, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,78-4,68 (m, 3H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,82 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,53 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,95 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H).

Пример 61

(S)-2-((4-(6-((3-Цианооксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((3-Цианооксетан-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 61). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,3, 8,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,27 (dq, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,92 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,68 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,66-4,60 (m,

1H), 4,63 (s, 1H), 4,46 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,56 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,57-2,45 (m, 1H).

Пример 62

(S)-2-((4-(6-((5-Цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 62). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,84 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,31-6,17 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,46 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,39 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 5H).

Пример 63

(S)-2-((4-(6-((4-Цианобензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-((4-Цианобензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 63). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d)  $\delta$  8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,2 Гц, 3H), 5,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,24 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,74-4,61 (m, 3H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,44 (br s, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,73 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 2,61 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 2,48 (br d, J=9,0 Гц, 1H).

Пример 64

(S)-2-((4-(6-((4-Карбамоилбензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-((4-Карбамоилбензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 64). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  10,07 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,52-6,51 (m, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,65 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,98 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 5H), 2,71 (br d, J=11,1 Гц, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Пример 65

(S)-2-((4-(6-(Бензо[b]тиофен-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензо[b]тиофен-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 65). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,72 (dd, J=2,1, 6,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (ddd, J=1,6, 5,5, 7,4 Гц, 2H), 6,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,31-5,23 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,46 (td, J=5,9, 9,1 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,57 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,69-2,46 (m, 5H).

#### Пример 66

(S)-2-((4-(6-(8-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(8-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 66). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,42 (dd, J=1,7, 7,7 Гц, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 6,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,97-4,87 (m, 3H), 4,78-4,70 (m, 3H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,48 (td, J=5,9, 9,1 Гц, 1H), 4,07 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,57-3,44 (m, 4H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,71-2,47 (m, 5H), 1,83 (br s, 2H).

#### Пример 67

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 67). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 6,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,22 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,67 (dd, J=2,8, 15,5 Гц, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,44 (td, J=5,9, 9,2 Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,36 (br t, J=4,9 Гц, 4H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 5H).

#### Пример 68

(S)-2-((4-(6-(Бензофуран-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензофуран-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 68). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,12 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,56 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H).

#### Пример 69

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 69). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,31 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,02-7,88 (m, 3H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,35 (m, 3H), 6,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,23 (dq, J=2,5, 7,2 Гц, 1H), 4,87 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=2,6, 15,3 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,44 (td, J=5,9, 9,2 Гц, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,46 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 5H).

#### Пример 70

(S)-2-((4-(6-(Нафталин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Нафталин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 70). 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,0, 8,5 Гц, 1H), 7,88-7,77 (m, 4H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54-7,39 (m, 4H), 6,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,19-6,12 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,49 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,64-2,43 (m, 5H).

#### Пример 71

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая

кислота (соединение 71). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,31 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,25 (dq, J=2,3, 7,2 Гц, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,63 (dt, J=6,0, 7,8 Гц, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (br t, J=4,7 Гц, 4H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 5H).

#### Пример 72

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 72). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,18 (dd, J=4,2, 7,9 Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,24 (br dd, J=3,0, 5,6 Гц, 1H), 4,78-4,60 (m, 3H), 4,40 (td, J=6,1, 9,1 Гц, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 5H), 2,52-2,41 (m, 1H).

#### Пример 73

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 73). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,27 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,83 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,57-3,46 (m, 4H), 2,95 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 (br s, 1H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,54 (br d, J=8,2 Гц, 1H).

#### Пример 74

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая

кислота (соединение 74). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56-7,37 (m, 3H), 7,30-7,16 (m, 1H), 6,01 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,92 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,81-4,71 (m, 3H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,48 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,50 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,84 (br s, 2H).

#### Пример 75

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-6-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-6-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 75). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85-7,73 (m, 3H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 6,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,97 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,80 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,45 (br s, 4H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 4H), 2,46-2,36 (m, 1H).

#### Пример 76

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 76). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,45 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,36-5,19 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,10-3,88 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 4H), 2,88-2,73 (m, 3H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,00 (квин., J=6,0 Гц, 2H).

#### Пример 77

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(7-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 77). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (br d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,35-5,21 (m, 1H), 4,74 (br dd, J=2,6,

15,3 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,48 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,83 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 3,53 (br t, J=4,6 Гц, 3H), 2,98 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 3H), 2,59-2,44 (m, 1H).

#### Пример 78

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 78). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,39-8,32 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,58-7,42 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 2H), 6,02 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 4,57-4,40 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,51 (br s, 5H), 2,86 (s, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 4H), 2,57-2,48 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H).

#### Пример 79

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(6-Циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 79). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,34 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 6,14 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 6,04 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 5,28 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 4,75 (br d, J=15,8 Гц, 2H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,07 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,95 (br d, J=13,8 Гц, 1H), 3,89 (br s, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,53 (br s, 4H), 3,27 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,67 (br s, 3H), 2,54 (br s, 1H).

#### Пример 80

(S)-2-((4-(6-(9-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(9-Циано-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 80). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,14 (d,

J=8,2 Гц, 1H), 5,90 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,24 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 4,97 (br s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 2H), 4,42 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (br s, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,66 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,53-2,41 (m, 1H), 1,94 (br s, 2H).

#### Пример 81

(S)-2-((4-(6-((5-Карбамоилпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре P.

(S)-2-((4-(6-((5-Карбамоилпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 81). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,12 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J=2,8, 7,8 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,25 (br dd, J=2,6, 7,2 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=2,6 Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 3H), 4,45 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,27 (br s, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,52 (br d, J=8,6 Гц, 6H).

#### Пример 82

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(хинолин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре C.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(хинолин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 82). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,11-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,21 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 4,79-4,56 (m, 3H), 4,39 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,54-3,31 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,54 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,49-2,40 (m, 1H).

#### Пример 83

2-((4-(6-((R)-6-Циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре B.

2-((4-(6-((R)-6-Циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 83). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,05 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 5,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,50 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,84-4,70 (m, 2H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,18 (td, J=4,8, 12,8 Гц, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H),

3,54 (br s, 4H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,86 (td, J=3,8, 16,2 Гц, 1H), 2,81-2,56 (m, 5H), 2,55-2,41 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 84

2-((4-(6-((S)-6-Циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

2-((4-(6-((S)-6-Циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 84). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,25 (s, 1H), 8,07 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,36 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,50 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 5,26 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 4,82-4,70 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,42 (td, J=5,8, 8,8 Гц, 1H), 4,18 (td, J=4,8, 13,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,53 (br d, J=4,8 Гц, 4H), 3,41 (ddd, J=4,2, 9,6, 13,4 Гц, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,86 (td, J=3,8, 16,2 Гц, 1H), 2,81-2,65 (m, 5H), 2,55-2,42 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 85

(S)-2-((4-(6-(Изохинолин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Изохинолин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 85). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 9,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,00 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,70 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,23 (br s, 1H), 4,76-4,57 (m, 3H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (br d, J=5,0 Гц, 4H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,65 (br s, 4H), 2,49-2,39 (m, 1H).

Пример 86

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 86). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,36-5,24 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,71-4,62 (m,

1H), 4,49 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,55 (br s, 1H).

#### Пример 87

(R)-4-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре F.

(R)-4-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота (соединение 87). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$  8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65-7,51 (m, 3H), 6,87 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,37-4,23 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,15 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 3,05 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,42 (br dd, J=6,2, 11,0 Гц, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 4H).

#### Пример 88

(S)-2-((4-(6-(Циклобутилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Циклобутилметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 88). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,34-5,19 (m, 1H), 4,87 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,16 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,52 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,86-2,68 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H), 2,01-1,78 (m, 4H).

#### Пример 89

(S)-4-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре F.

(S)-4-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота (соединение 89). 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4)  $\delta$  8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,64-7,52 (m, 3H), 6,86 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,15 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 3,05 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,41 (br dd, J=6,0, 10,8 Гц, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 4H).

#### Пример 90

(R)-6-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре F.

(R)-6-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота (соединение 90). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,95 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,49 (m, 5H), 6,82 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,56-5,46 (m, 2H), 4,66-4,46 (m, 3H), 3,79 (br s, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,40 (br s, 2H), 2,33-2,02 (m, 4H), 1,88 (br d, J=5,4 Гц, 3H), 1,74 (br s, 4H).

#### Пример 91

(S)-6-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре F.

(S)-6-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[1,2-a]азепин-2-карбоновая кислота (соединение 91). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,71-7,51 (m, 5H), 6,84 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,57-5,47 (m, 2H), 4,70-4,47 (m, 3H), 3,82 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,34-2,03 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,80-1,48 (m, 4H).

#### Пример 92

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре U.

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 92). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,25 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 4,91 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=2,6, 15,6 Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,09-3,88 (m, 3H), 3,05 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 2,94 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 4H).

#### Пример 93

(S)-5-(4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре G.

(S)-5-(4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 93).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,53 (dd, J=4,2, 13,8 Гц, 1H), 4,33 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,73 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 2H), 2,01 (br s, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H).

Пример 94

(R)-5-(4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре G.

(R)-5-(4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 94). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 3H), 6,64 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,45 (dd, J=3,8, 13,4 Гц, 1H), 4,25 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,65 (br d, J=13,6 Гц, 2H), 3,59-3,45 (m, 2H), 2,67 (td, J=1,4, 7,0 Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,34-2,08 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H).

Пример 95

(1R,5R)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре H.

(1R,5R)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 95). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,38 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 4,24 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,90 (br dd, J=8,6, 12,2 Гц, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,64 (br d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 96

(1R,5S)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре H.

(1R,5S)-5-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1,2,4,5-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-карбоновая кислота (соединение 96). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,24-8,14 (m, 1H), 8,08 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 6,69-6,58 (m, 1H), 5,49 (s, 2H),

4,63 (br d, J=10,4 Гц, 2H), 4,29 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,84 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,72-3,55 (m, 2H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,39-2,13 (m, 2H), 1,99 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 1,77 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 1,71-1,44 (m, 2H).

Пример 97

2-(((1S,6R)-6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре J.

2-(((1S,6R)-6-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 97). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 3H), 6,87 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J=2,2 Гц, 2H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,92 (q, J=13,8 Гц, 2H), 2,97 (dd, J=6,4, 11,4 Гц, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

Пример 98

2-(((1S,6R)-6-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре K.

2-(((1S,6R)-6-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 98). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,97 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,28-5,17 (m, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,59 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 4,41 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (q, J=13,8 Гц, 2H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,58 (br dd, J=6,4, 13,1 Гц, 1H), 2,52-2,38 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,79 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 1,20 (br dd, J=3,4, 8,8 Гц, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H).

Пример 99

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-фенэтокси-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре U.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-фенэтокси-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 99). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,27-8,11 (m, 1H), 8,06 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,34-7,17 (m, 6H), 5,61 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,20 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 4,81-4,57 (m, 3H), 4,47-4,33 (m,

1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,07 (br t, J=7,2 Гц, 3H), 3,00 (br s, 1H), 2,91-2,67 (m, 1H), 2,49-2,28 (m, 3H), 2,06 (br d, J=9,8 Гц, 4H)

Пример 100

(S)-2-((4-(3-(4-Циано-2-фторбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре AA.

(S)-2-((4-(3-(4-Циано-2-фторбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 100). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,33 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,4, 9,8 Гц, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 6,81 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,36-5,21 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,58 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,58-2,47 (m, 1H).

Пример 101

(S)-2-((4-(3-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

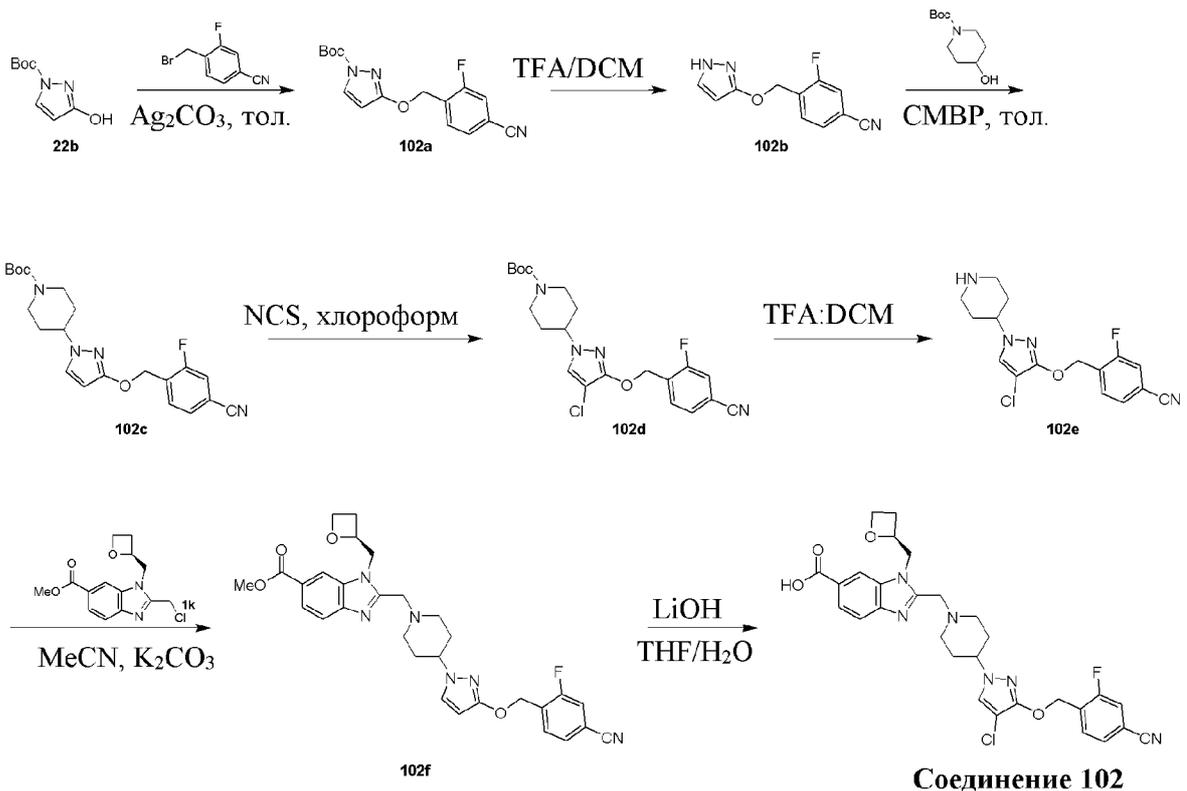
Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре U.

(S)-2-((4-(3-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 101). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,75 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,82-4,59 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,52-2,28 (m, 3H), 2,18-1,96 (m, 4H).

Пример 102 (общая процедура GG)

(S)-2-((4-(4-Хлор-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура GG иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксилат (102a). В раствор трет-бутил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-карбоксилата (22b, 5 г, 27,15 ммоль) и 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (6,10 г, 28,50 ммоль) в тол. (120 мл) добавляли  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (14,97 г, 54,29 ммоль, 2,46 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. С помощью TLC показывали, что 23b было израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 3:1) с получением 102a в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 5,94 (d, J=3,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,63 (s, 9H).

4-(((1H-Пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (102b). Раствор трет-бутил-3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиразол-1-карбоксилата (5 г, 15,76 ммоль) в TFA (5 мл) и DCM (50 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 102a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали с помощью  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 102b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  7,69 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 5,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H).

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (102c). В раствор 3-фтор-4-(1H-пиразол-3-илоксиметил)бензонитрила (102b, 1 г, 4,60 ммоль) и трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,85 г, 9,21 ммоль) в

тол. (30 мл) при 20°C затем добавляли 2-(трибутил-λ5-фосфанилиден)ацетонитрил (5,56 г, 23,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. С помощью LC-MS показывали, что 102b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 3:1) с получением 102c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,70 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J =1,0, 9,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,34-4,15 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 2,88 (br t, J=12,4 Гц, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(4-хлор-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (102d). В смесь трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (102c, 100 мг, 249,72 мкмоль) в CHCl<sub>3</sub> (2 мл) добавляли NCS (50,02 мг, 374,58 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. С помощью TLC показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 102d в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,75-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,83 (s, 16H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,31 (td, J=1,6, 3,2 Гц, 2H), 2,92 (br s, 2H), 1,98 (br d, J=9,6 Гц, 2H), 1,79 (dt, J=4,6, 12,2 Гц, 2H), 1,49-1,46 (m, 9H).

4-(((4-Хлор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (102e). В смесь трет-бутил-4-(4-хлор-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (102d, 80 мг, 183,95 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1, R<sub>f</sub>=0,0) показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 102e в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>4</sub>O), необходимые масса/заряд 335,0, определенные с помощью LCMS масса/заряд 335,0.

(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (102f). В смесь 4-(((4-хлор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (102e, 52,82 мг, 179,22 мкмоль) и 4-[[4-хлор-1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]оксиметил]-3-фторбензонитрила (1k, 60 мг, 179,22 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74,31 мг, 537,67 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1, R<sub>f</sub>=0,4) показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь выливали в воду (20

мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=0/1) с получением 102f в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,26-5,17 (m, 1H), 4,74-4,54 (m, 3H), 4,38 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,54-2,37 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-Хлор-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 102). В смесь (S)-метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (102f, 84 мг, 141,64 мкмоль) в THF (2,8 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (5,94 мг, 141,64 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (1,2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Смесь гасили путем добавления лимонной кислоты (10%) с регулированием pH до 6-7 и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15%-45%, 8 мин) с получением соединения 102 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,34-8,32 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 7,58 (t, J=4,4 Гц, 3H), 5,36 (s, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,74 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,80 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,99 (br d, J=7,2 Гц, 4H).

#### Пример 103

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(Бензо[d]оксазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 103). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,24 (br s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,18 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,25 (br s, 1H), 4,82-4,61 (m, 3H), 4,42 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,65-3,42 (m, 4H), 2,81-2,60 (m, 5H), 2,56-2,43 (m, 1H).

#### Пример 104

2-(((1R,6S)-6-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-

азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанные в заголовке соединения получали, и они могут быть получены подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре К.

2-(((1R,6S)-6-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (104-P1). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,24 (s, 1 H), 8,03 (t, J=8,4 Гц, 2 H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 6,87 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 6,64-6,69 (m, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,18 (br s, 1 H), 4,73 (br s, 1 H), 4,58-4,70 (m, 2 H), 4,38-4,44 (m, 1 H), 3,92 (br s, 2 H), 2,84 (br s, 2 H), 2,66-2,76 (m, 1 H), 2,57 (br s, 1 H), 2,45 (br d, J=9,2 Гц, 2 H), 2,29-2,40 (m, 1 H), 2,01 (br d, J=2,6 Гц, 1 H), 1,86 (br s, 1 H), 1,26 (br s, 1 H), 0,88-1,03 (m, 1 H).

2-(((1S,6R)-6-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 104-P2). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 8,03 (t, J=8,6 Гц, 2 H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,54 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,47 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 6,86 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 6,67 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,73-5,80 (m, 2 H), 5,19 (br d, J=4,2 Гц, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,56-4,67 (m, 2 H), 4,36 (dt, J=8,8, 6,0 Гц, 1 H), 3,93 (br s, 2 H), 2,91 (br s, 1 H), 2,80 (br d, J=10,2 Гц, 1 H), 2,63-2,76 (m, 1 H), 2,49-2,61 (m, 1 H), 2,41 (br s, 3 H), 1,98-2,15 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,19-1,32 (m, 1 H), 0,93 (br s, 1 H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере полученное соединение представляет собой соединение 104. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 104-P1 и 104-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

#### Пример 105

(S)-2-((4-(3-(6-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре Y.

(S)-2-((4-(3-(6-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 105). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,03 (br d,

J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (br s, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,29-5,17 (m, 1H), 4,80-4,59 (m, 3H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,01 (br s, 3H), 3,53 (br t, J=5,2 Гц, 2H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,54-2,29 (m, 4H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 3H).

Пример 106

(S)-2-((4-(3-(7-Циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре Y.

(S)-2-((4-(3-(7-Циано-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 106). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,19 (s, 1 H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,36-7,42 (m, 2 H), 7,19 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 5,64 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 5,23 (br dd, J=6,0, 2,6 Гц, 1 H), 4,60-4,78 (m, 3 H), 4,40 (dt, J=9,0, 6,0 Гц, 1 H), 3,96-4,10 (m, 3 H), 3,48-3,63 (m, 4 H), 2,92-3,15 (m, 6 H), 2,62-2,88 (m, 2 H), 2,33-2,61 (m, 4 H), 2,17 (br d, J=13,0 Гц, 2 H), 1,92-2,10 (m, 2 H).

Пример 107

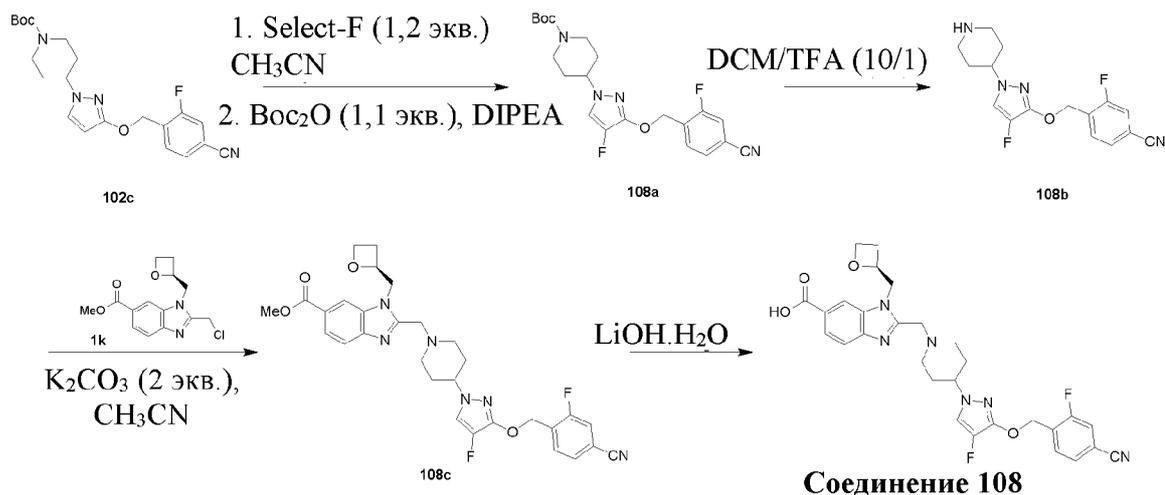
(S)-2-((4-(6-((4-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре C.

(S)-2-((4-(6-((4-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 107). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (dt, J=4,6, 8,0 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,23 (dd, J=8,0, 16,2 Гц, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,28-5,19 (m, 1H), 5,37-5,15 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,51 (br s, 4H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,64 (br s, 4H), 2,54-2,40 (m, 1H).

Пример 108 (общая процедура HH) (S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура HH иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (108a). В раствор трет-бутил-4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (108с, 75 мг, 187,29 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли Select F (99,52 мг, 280,94 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. LCMS показала, что осталось небольшое количество реагирующего вещества. Затем добавляли DIPEA (48,41 мг, 374,58 мкмоль, 65,25 мкл) и Boc<sub>2</sub>O (61,31 мг, 280,94 мкмоль, 64,54 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. LC-MS показала, что 108с было полностью израсходовано, была обнаружена желаемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали с помощью NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=2:1) с получением 108a в виде светло-желтого масла, проверено с помощью Н ЯМР (ET15812-1470-P1A). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,71 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,20 (br s, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H), 2,86 (br t, J=11,6 Гц, 2H), 2,04 (br d, J=14,4 Гц, 2H), 1,80 (qd, J=12,2, 16,3 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

3-Фтор-4-(((4-фтор-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрил (108b). Раствор трет-бутил-4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-фторпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (108a, 60 мг, 143,39 мкмоль) в TFA (0,2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. LCMS показала, что 108a было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 108b в виде светло-желтого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (108с). В раствор 3-фтор-4-[[4-фтор-1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]оксиметил]бензонитрила (108b, 46 мг, 144,51 мкмоль) и в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79,89 мг, 578,03 мкмоль) и метил-2-(хлорметил)-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (1k, 42,59 мг, 144,51 мкмоль) при 20°C в атмосфере

N2. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. LCMS показала, что 108b было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 108c в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (s, 1H), 8,13-8,13 (m, 1H), 7,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,39-5,34 (m, 2H), 5,26-5,17 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,37 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,79 (m, 1H), 2,99 (br s, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 108). В раствор метил-2-[[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-фторпиразол-1-ил]-1-пиперидил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (108c, 25 мг, 43,36 мкмоль) в THF (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3,64 мг, 86,72 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. LCMS показала, что 40c было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь регулировали до pH 6 с помощью AcOH. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Водный слой экстрагировали смесью i-PrOH/DCM (1/10, 20 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 20%-40%, 6 мин) с получением соединения 108 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,24 (br dd, J=3,0, 6,2 Гц, 1H), 4,78-4,63 (m, 3H), 4,41 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,03 (br t, J=10,4 Гц, 2H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,06 (br s, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H).

#### Пример 109

(S)-2-((4-(6-(8-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

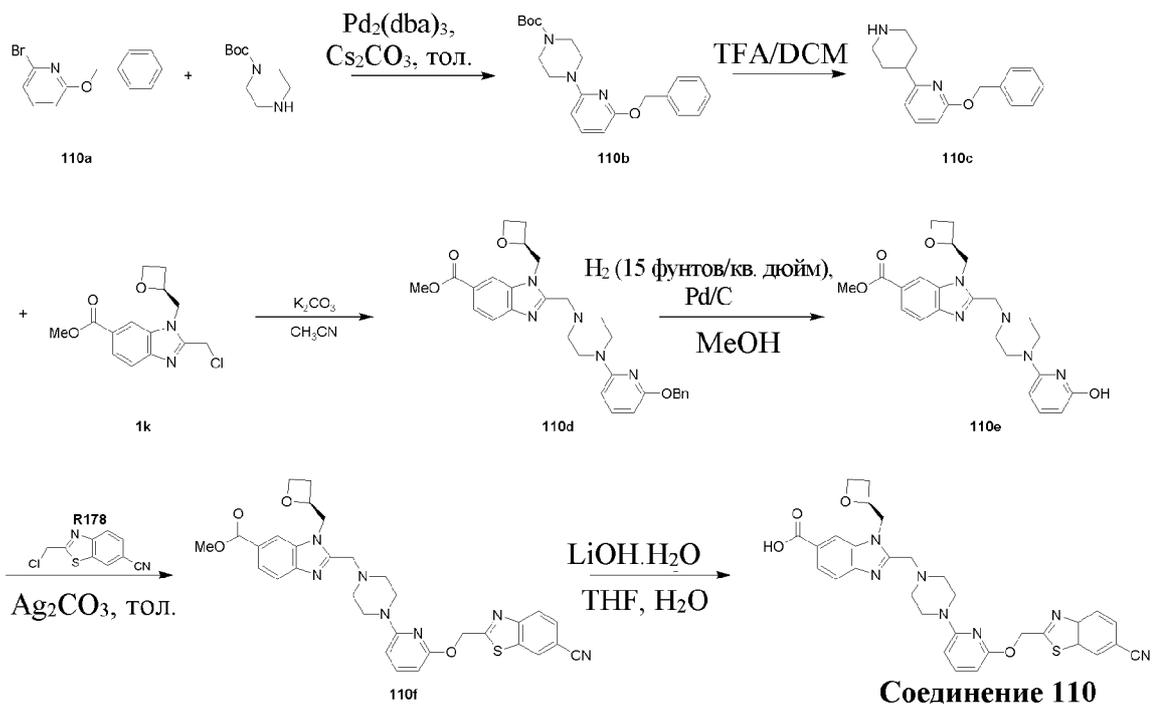
(S)-2-((4-(6-(8-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 109). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,25 (br dd, J=2,6, 6,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,84-4,60 (m, 3H),

4,43 (td,  $J=5,8, 9,0$  Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,64-3,49 (m, 4H), 2,96 (br t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,83-2,64 (m, 5H), 2,56-2,43 (m, 1H).

Пример 110 (общая процедура II)

(S)-2-((4-(6-((6-Цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 24. Данная общая процедура II иллюстрирует схему 24 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110b). В смесь 2-(бензилокси)-6-бромпиридина (110a, 0,5 г, 1,89 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (387,85 мг, 2,08 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли BINAP (117,88 мг, 189,31 мкмоль), Pd2(dba)3 (86,68 мг, 94,65 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs2CO3 (1,23 г, 3,79 ммоль) при 20°C. Затем смесь дегазировали и повторно заполняли N2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1,  $R_f=0,5$ ) показала, что 110a было израсходовано, и образовалось одно основное новое пятно. Смесь охлаждали до 20°C и промывали с помощью H2O (5 мл). Органический слой высушивали над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 5:1) с получением 110b в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d)  $\delta$  ppm 7,40-7,47 (m, 3H), 7,37 (t,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,31 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,18 (dd,  $J=8,0, 2,6$  Гц, 2H), 3,51 (br d,  $J=4,2$  Гц, 8H), 1,50 (s, 9H).

2-(Бензилокси)-6-(пиперидин-4-ил)пиридин (110c). В смесь трет-бутил-4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (110b, 0,5 г, 1,35 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. TLC

(петролейный эфир:этилацетат=5:1, Rf=0) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 2) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 110с в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,28-7,57 (m, 6H), 6,16-6,36 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,65-3,94 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H).

(S)-Метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (110d). В раствор (S)-метил-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (110с, 500 мг, 1,86 ммоль) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 519,78 мг, 1,76 ммоль, 0,95 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (6 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,28 г, 9,28 ммоль) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 8 часов. LCMS обнаружила желаемую массу и показала, что 110с было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 110d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,18 (m, 6H), 6,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,33-5,20 (m, 3H), 4,85 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 (br dd, J=2,2, 15,2 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 4,45 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,49 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,67-2,43 (m, 5H).

(S)-Метил-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (110e). Pd/C (20 мг, 540,17 мкмоль, чистота 10%) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (110d, 285 мг, 540,17 мкмоль) в MeOH (7 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм). LCMS обнаружила желаемую массу и показала, что 110d было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 110e в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,35 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,82 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 5,26 (br dd, J=2,2, 7,2 Гц, 1H), 4,86 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,64 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 4,46 (td, J=5,8, 9,1 Гц, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 1H).

(S)-Метил-2-((4-(6-((6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (110f). Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (151,27 мг, 548,58 мкмоль, 24,88 мкл) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(6-((6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (110e, 120 мг, 274,29 мкмоль) и 2-(хлорметил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрила (62,96 мг, 301,72 мкмоль) в толуоле (6 мл) при

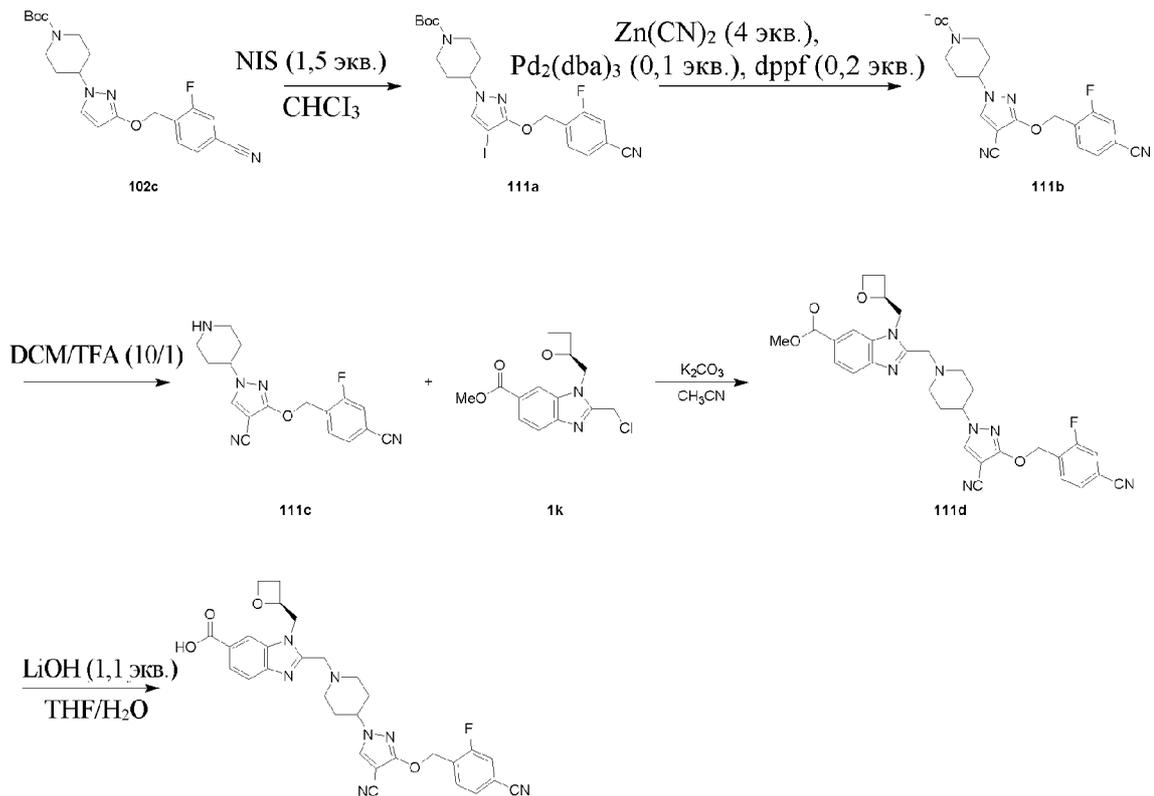
20°C. Затем раствор перемешивали при 120°C в течение 8 часов. LCMS обнаружила желаемую массу и показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=20:1) с получением 110f в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,44 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,87 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,6 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,44 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 5H).

(S)-2-((4-(6-((6-Цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 110). LiOH·H<sub>2</sub>O (9,63 мг, 229,62 мкмоль) добавляли в раствор (S)-метил-2-((4-(6-((6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (110f, 70 мг, 114,81 мкмоль) в THF (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. LCMS обнаружила желаемую массу и показала, что 110f было израсходовано. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 15%-55%, 8 мин) с получением соединения 110 в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,45 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,24 (dq, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,70 (dd, J=2,6, 15,4 Гц, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,45 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,45 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 5H).

Пример 111 (общая процедура JJ)

(S)-2-((4-(4-Циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пирозол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура JJ иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 111

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (111a). В раствор трет-бутил-4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (108с, 700 мг, 1,75 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли NIS (589,93 мг, 2,62 ммоль) при  $20^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1,  $R_f=0,5$ ) показала, что 108с было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 3/1) с получением 111a в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  7,72 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=1,2, 9,4$  Гц, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,33-4,17 (m, 2H), 4,17-4,01 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 2H), 2,04 (br d,  $J=10,0$  Гц, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (111b). В смесь трет-бутил-4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111a, 100 мг, 189,99 мкмоль) в DMF (1,5 мл) добавляли  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (89,24 мг, 759,96 мкмоль, 48,24 мкл), DPPF (21,07 мг, 38,00 мкмоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17,40 мг, 19,00 мкмоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1,  $R_f=0,40$ ) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось множество новых пятен. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали с помощью безводного

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 111b в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,72 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,27-4,06 (m, 3H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,02 (br d, J=10,4 Гц, 2H), 1,83 (dq, J=4,6, 12,2 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H).

3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (111c). В смесь трет-бутил-4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111b, 50 мг, 117,52 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,3 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1, R<sub>f</sub>=0) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 111c в виде коричневого масла. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

(S)-Метил-2-((4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (111d). В смесь 3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (111c, 45 мг, 138,32 мкмоль) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 36,69 мг, 124,49 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57,35 мг, 414,95 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. TLC (этилацетат:метанол=10:1, R<sub>f</sub>=0,40) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Остаток выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, EA:MeOH=10:1) с получением 111d в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,79-7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,22 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 4,73-4,59 (m, 3H), 4,37 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,04 (br d, J=9,4 Гц, 2H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,50-2,27 (m, 3H), 2,08 (br s, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-Циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 111). В смесь (S)-метил-2-((4-(4-циано-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (111d, 50 мг, 85,67 мкмоль) в THF (2,8 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (3,95 мг, 94,24 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (1,2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. LCMS показала, что исходный материал оставался, и была обнаружена желаемая масса. Смесь гасили путем добавления лимонной кислоты (10%) с регулированием pH до 6-7 и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм;

подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 10%-40%, 8 мин) с получением соединения 111 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,90 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,47 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,04 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 2,94 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 4H).

#### Пример 112

(S)-2-((4-(6-((5-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 112). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,29-5,16 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,01-3,82 (m, 2H), 3,45 (br s, 4H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 5H).

#### Пример 113

(S)-2-((4-(6-((6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

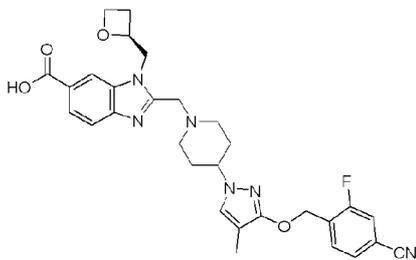
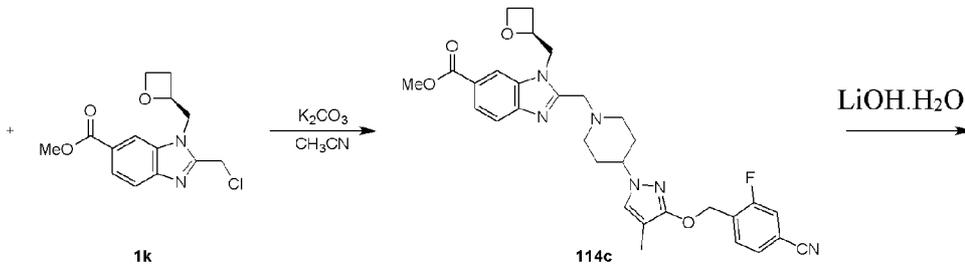
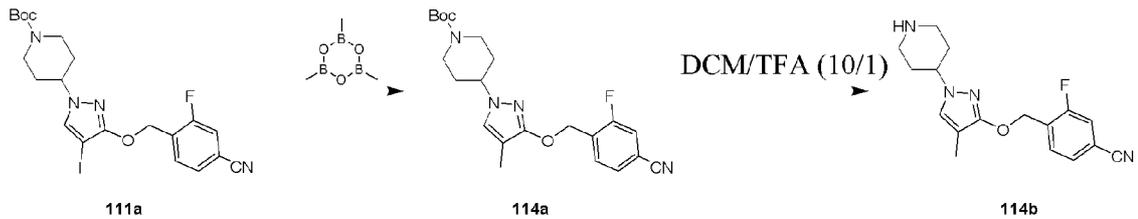
Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((6-Хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 113). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (dd, J=1,0, 8,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,53-7,38 (m, 2H), 6,25 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 6,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 3H), 4,40 (td, J=6,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,50 (br d, J=4,2 Гц, 4H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,63 (br s, 4H), 2,54-2,40 (m, 1H).

#### Пример 114 (общая процедура КК)

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура КК иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Соединение 114

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (114а). В раствор трет-бутил-4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-йодпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 189,99 мкмоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (477,01 мг, 1,90 ммоль, 531,19 мкл, чистота 50%, 10 экв.) в ТРЕТ-АМИЛМЕТАКРИЛАТЕ (3 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]-хлорпалладий;дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (13,69 мг, 19,00 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123,81 мг, 379,98 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 111а было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 114а в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,69 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,18 (br d, J=15,4 Гц, 2H), 3,99 (tt, J=3,8, 11,2 Гц, 1H), 2,86 (br t, J=12,6 Гц, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

**3-Фтор-4-(((4-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрил (114b).**

Раствор трет-бутил-4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (114а, 50 мг, 120,64 мкмоль) в TFA (0,2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. LCMS показала, что 114а было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 114б. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,67 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,58 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,28 (br d, J=4,2 Гц, 4H).

**(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (114с).**

В раствор 3-фтор-4-[[4-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]оксиметил]бензонитрила (114б, 38 мг, 120,88 мкмоль) и метил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (1к, 35,63 мг, 120,88 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50,12 мг, 362,65 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. LCMS показала, что 114б было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 114с в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,76-4,61 (m, 3H), 4,39 (td, J=5,9, 9,2 Гц, 1H), 3,99 (d, J=3,4 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,99 (br t, J=10,2 Гц, 2H), 2,76 (ddd, J=3,0, 5,6, 10,6 Гц, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H).

**(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (114).**

В раствор метил-2-[[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-метилпиразол-1-ил]-1-пиперидил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (114с, 50 мг, 87,32 мкмоль) в THF (3,5 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (7,33 мг, 174,63 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. LC-MS показала, что 114с было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью AcOH. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Водный слой экстрагировали смесью i-PrOH/DCM (1/10, 20 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 25%-45%, 8 мин) с получением соединения 114 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47

(d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,77-4,59 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,02 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,87-2,62 (m, 1H), 2,51-2,26 (m, 3H), 2,10-1,84 (m, 4H).

Пример 115

2-((4-(6-((S)-1-(Бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

2-((4-(6-((S)-1-(Бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 115). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,43 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,48 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,76-4,59 (m, 3H), 4,39 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,41-3,21 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,61-2,38 (m, 5H), 1,83 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 116

2-((4-(6-((R)-1-(Бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

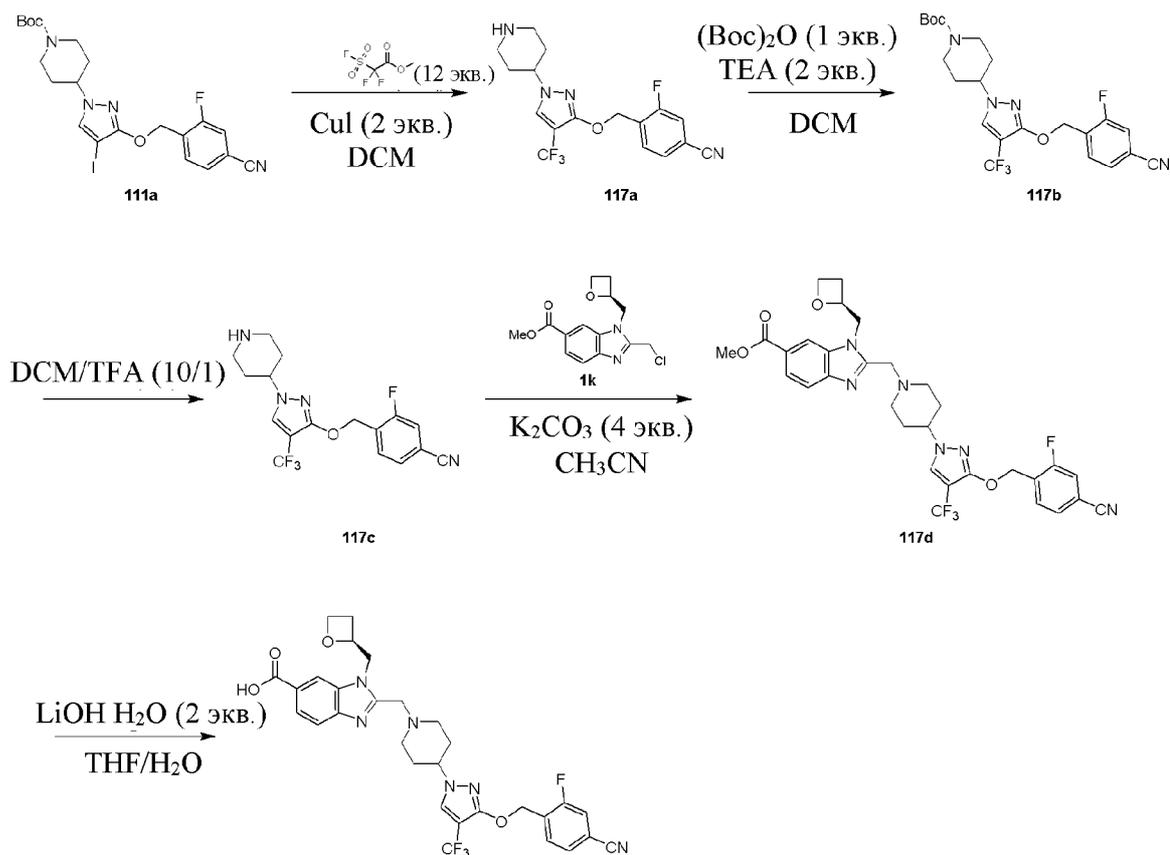
Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

2-((4-(6-((R)-1-(Бензо[d]тиазол-2-ил)этокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 116). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,43 (br t, J=8,0 Гц, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,47 (q, J=6,7 Гц, 1H), 6,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (br d, J=2,4 Гц, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,42 (br s, 4H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,53 (br s, 2H), 2,49-2,35 (m, 6H), 1,83 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 117 (общая процедура LL)

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура LL иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



3-Фтор-4-(((1-(пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрил (117a). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111a, 100 мг, 189,99 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли метил-2,2-дифтор-2-фторсульфонил-ацетат (438,00 мг, 2,28 ммоль, 290,06 мкл, 12 экв.) и CuI (72,37 мг, 379,98 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 111a было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 117a в виде коричневого твердого вещества.

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (117b). В раствор 3-фтор-4-(((1-(пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрила (117a, 65 мг, 176,47 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли Boc<sub>2</sub>O (38,52 мг, 176,47 мкмоль, 40,54 мкл) и TEA (35,71 мг, 352,95 мкмоль, 49,13 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. LCMS показала, что 117a было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 117b в виде белого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,68 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,38 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,24 (br dd,

$J=1,8, 5,0$  Гц, 2H), 4,05 (br t,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,49 (d,  $J=1,4$  Гц, 9H).

3-Фтор-4-(((1-(пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрил (117c). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (117b, 45 мг, 96,06 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,2 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. LCMS показала, что 117b было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток разбавляли с помощью 20 мл NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 117c в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,59 (br d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,24-4,06 (m, 1H), 3,15-3,15 (m, 1H), 3,18 (br d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,75 (br t,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H).

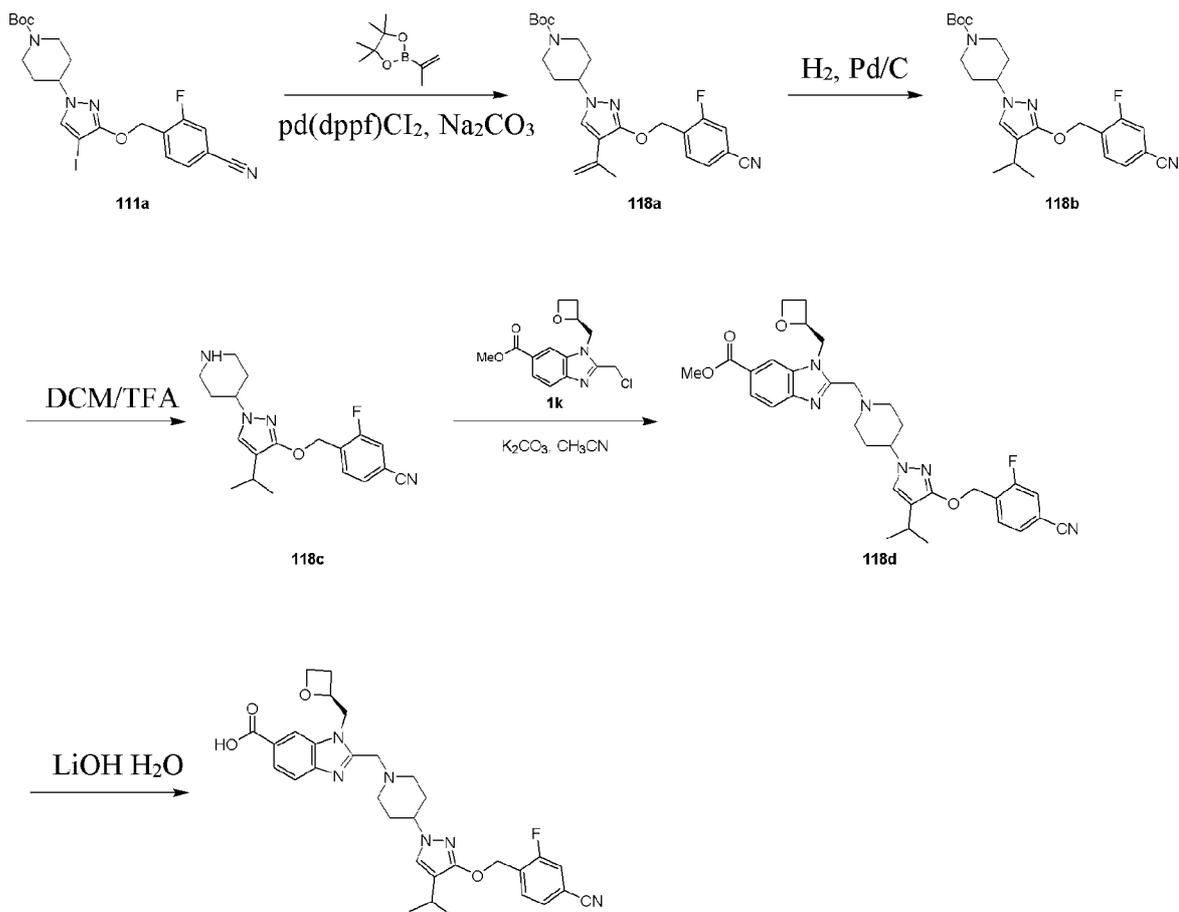
(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (117d). В смесь 3-фтор-4-(((1-(пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрила (117c, 35 мг, 95,02 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52,53 мг, 380,10 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 часа. Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 30,81 мг, 104,53 мкмоль) добавляли в смесь одной порцией. Смесь перемешивали при 50°C в течение 15,5 часа. TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,4) показала, что 117c было полностью израсходовано. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,4) с получением 117d в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=1,4, 8,4$  Гц, 1H), 7,77 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,67 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J=1,2, 9,4$  Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,28-5,18 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 3H), 4,38 (td,  $J=5,8, 9,2$  Гц, 1H), 4,02 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,54-2,27 (m, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 117). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (117d, 40 мг, 63,84 мкмоль) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (5,36 мг, 127,67 мкмоль, 75,67 мкл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 117d

осталось, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1 М). Затем смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: 3\_Phenomenex Luna C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 20%-50%, 9 мин) с получением соединения 117 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,37 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,24 (br s, 1H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,39 (td, J=6,0, 9,1 Гц, 1H), 4,11-3,90 (m, 3H), 3,03 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,55-2,27 (m, 3H), 2,17-1,90 (m, 5H).

Пример 118 (общая процедура MM) (S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура MM иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 118

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (118a). В смесь трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-

фторбензил)окси)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111a, 100 мг, 189,99 мкмоль) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (159,63 мг, 949,95 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (15,52 мг, 19,00 мкмоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 949,95 мкл, 10 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 111a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 118a в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,69 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,48 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 1H), 2,87 (br t, J=12,0 Гц, 2H), 2,11-1,99 (m, 5H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (118b). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(проп-1-ен-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118a, 50 мг, 113,50 мкмоль) в этилацетате (1 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 100,00 мкмоль, чистота 10%, 8,81e-1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали и продували с помощью H<sub>2</sub> 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 5 мин. LCMS показала, что 118a было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (20 мл \* 3). И смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 118b в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,68 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=0,8, 9,2 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,20 (br d, J=3,0 Гц, 2H), 4,06-3,90 (m, 1H), 2,95-2,73 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 6H).

3-Фтор-4-(((4-изопропил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрил (118c). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118b, 45 мг, 101,69 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,2 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что 118b было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток разбавляли с помощью NaHCO<sub>3</sub> (водн., 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 118c в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,76-7,66 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,22 (br d, J=13,1 Гц, 2H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 6H).

(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (118d). В смесь 3-фтор-4-(((4-изопропил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)бензонитрила (118с, 50 мг, 146,02 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80,73 мг, 584,10 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 0,5 часа. Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1к, 47,34 мг, 160,63 мкмоль) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 50°C в течение 15,5 часа. TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,4) показала, что 118d было полностью израсходовано. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,4) с получением 118d в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,23 (br d, J=1,4 Гц, 1H), 4,79-4,59 (m, 3H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,02 -3,94 (m, 5H), 3,93-3,82 (m, 1H), 2,98 (br t, J=9,6 Гц, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 1H), 2,31 (br d, J=11,0 Гц, 2H), 2,06 (s, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 118). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-изопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (118d, 45 мг, 74,91 мкмоль) в THF (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (6,29 мг, 149,83 мкмоль, 75,67 мкл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 118d было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=6 с помощью лимонной кислоты (1 M). Затем смесь разбавляли с помощью 15 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл \* 3), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 30%-50%, 6 мин) с получением соединения 118 в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,20 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,2, 8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,02 (br t, J=11,6 Гц, 2H), 2,78 (td, J=6,4, 13,6 Гц, 2H), 2,54-2,28 (m, 3H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H).

#### Пример 119

(S)-2-((4-(6-((5-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 119). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (dt, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,45 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,46 (br s, 4H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 5H).

#### Пример 120

(S)-2-((4-(6-(5-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

(S)-2-((4-(6-(5-Циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 120). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,29 (br s, 1H), 6,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,81-4,62 (m, 4H), 4,83-4,61 (m, 1H), 4,43 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,54 (br s, 4H), 3,13 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,69 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,56-2,41 (m, 1H).

#### Пример 121

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре К.

2-(((1R,6S)-6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 121-P1). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 6,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,00 (td, J=7,2, 14,4 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,91 (dd, J=6,4, 11,4 Гц, 1H), 2,70 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,69 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,03 (dd, J=3,4, 9,0 Гц, 1H), 0,70 (dd, J=3,8, 5,6 Гц, 1H).

2-(((1S,6R)-6-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 121-P2). 1H ЯМР (400 МГц,

МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 4H), 6,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,49-5,41 (m, 2H), 4,00 (quind, J=7,0, 14,5 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,91 (dd, J=6,2, 11,4 Гц, 1H), 2,71 (dd, J=1,4, 11,2 Гц, 1H), 2,33-2,24 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,04 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,71 (dd, J=3,6, 6,0 Гц, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере полученное соединение представляет собой соединение 121. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 121-P1 и 121-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

#### Пример 122

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре C.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 122). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,58 (dd, J=1,4, 4,6 Гц, 1H), 8,23 (dt, J=1,6, 4,0 Гц, 2H), 8,06 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 6,24 (dd, J=7,8, 19,2 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,24 (dt, J=4,2, 6,6 Гц, 1H), 4,80-4,60 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,56-3,43 (m, 4H), 2,72-2,72 (m, 1H), 2,62 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,52-2,40 (m, 1H).

#### Пример 123

(S)-2-((4-(6-((7-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

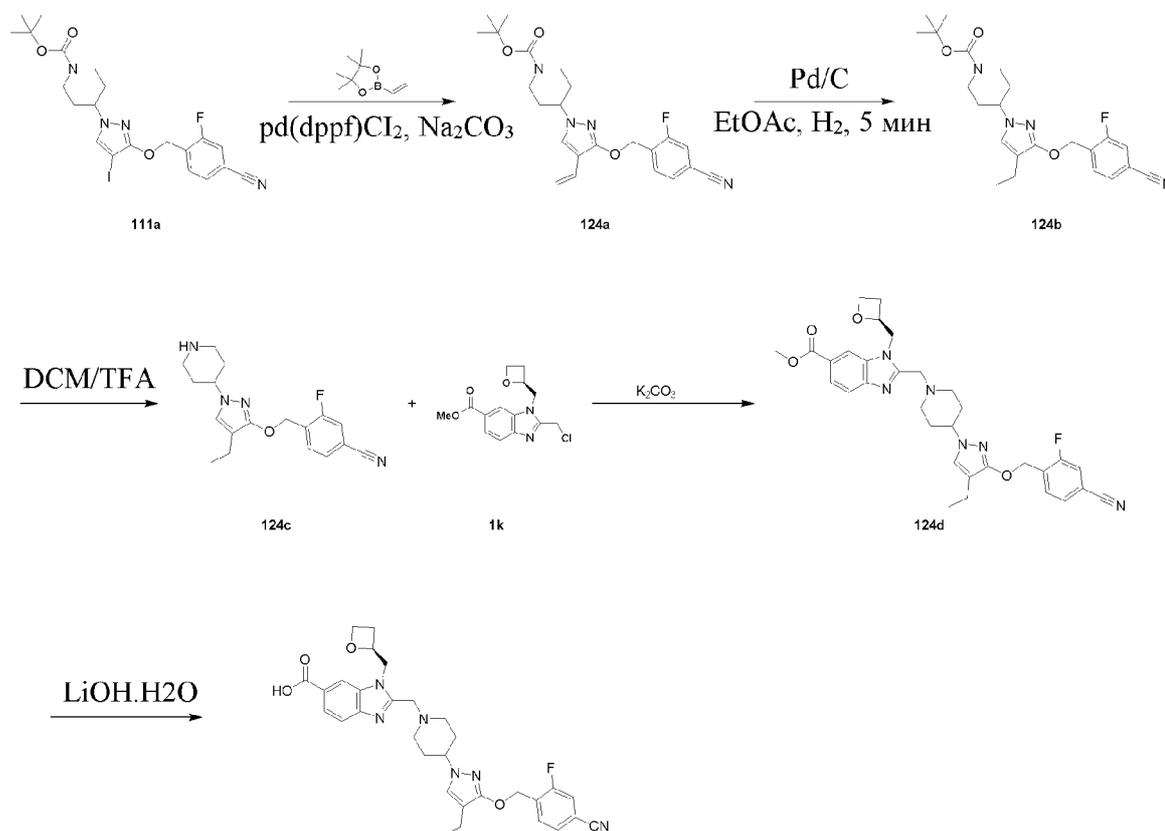
Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре C.

(S)-2-((4-(6-((7-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 123). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,53-7,36 (m, 2H), 7,09 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,29-6,18 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,24 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 4,81-4,60 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,68-3,44 (m, 4H), 2,95-2,67 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,58-2,31 (m, 2H).

#### Пример 124 (общая процедура NN)

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура NN иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



### Соединение 124

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-винил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (124a). В смесь трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111a, 100 мг, 189,99 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (146,31 мг, 949,95 мкмоль, 161,13 мкл) в диоксане (5 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 949,95 мкл, 10 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,52 мг, 19,00 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R<sub>f</sub>=0,52) показала, что 111a было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 124a в виде бесцветной смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,50 (q, 1H), 5,55 (q, 3H), 5,09 (d, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,87 (br t, J=12,4 Гц, 2H), 2,39 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,04 (br d, J=10,0 Гц, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (124b). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-винил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (124a, 70 мг, 164,13 мкмоль) в этилацетате (1 мл) добавляли Pd/C (75 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали и продували с помощью H<sub>2</sub> 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 5 минут. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R<sub>f</sub>=0,01) показала, что 124a было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 124b в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,32-4,06 (m, 2H), 4,00 (tt, J=3,8, 11,4 Гц, 1H), 2,86 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 2,39 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,16 (t, J=7,6 Гц, 3H).

4-(((4-Этил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (124c). В раствор трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (124b, 60 мг, 140,02 мкмоль) в DCM (2 мл) и TFA (0,2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R<sub>f</sub>=0,01) показала, что 124b было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 124c в виде коричневой смолы. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,66 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=1,4, 9,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22 (td, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 3,62 (br s, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,39 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,17 (t, J=7,6 Гц, 3H).

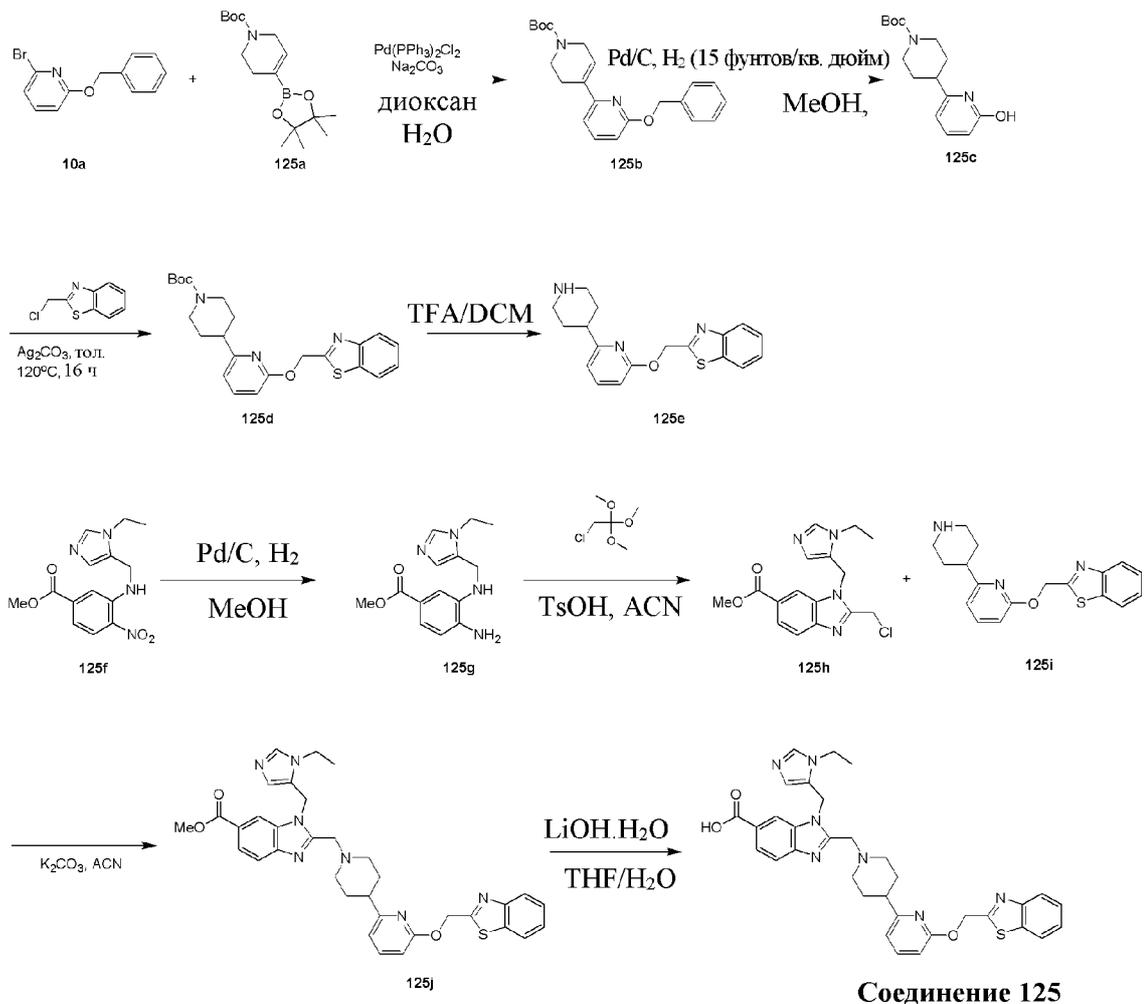
(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (124d). В раствор 4-(((4-этил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (124c, 60 мг, 182,71 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75,76 мг, 548,14 мкмоль). Затем (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 53,85 мг, 182,71 мкмоль) добавляли в раствор и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,44) показала, что 124c было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=20:1) с получением 124d в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,22 (br s, 1H), 4,76-4,68 (m, 2H),

4,68-4,59 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (br s, 1H), 2,99 (br s, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,16 (t, J=7,6 Гц, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 124). В раствор (S)-метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-этил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (124d, 60 мг, 108,27 мкмоль) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (10,30 мг, 245,46 мкмоль, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. TLC (этилацетат:метанол=20:1, R<sub>f</sub>=0,40) показала, что 124d было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. С помощью LCMS показывали, что 124d было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь регулировали с помощью лимонной кислоты до pH=3-4. Реакционную смесь экстрагировали смесью DCM/i-PrOH (10/1, 15 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 10%-40%, 8 мин) с получением соединения 124 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 573,25, определенные с помощью LCMS масса/заряд 573,2; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=1,2, 9,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,27-5,19 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 3H), 4,40 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,02 (br t, J=11,6 Гц, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,51-2,24 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,16 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 125 (общая процедура ОО) 2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 25. Данная общая процедура ОО иллюстрирует схему 25 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.

**Соединение 125**

трет-Бутил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (125b). В раствор 2-(бензилокси)-6-бромпиридина (10a, 5 г, 18,93 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (125a, 7,02 г, 22,72 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6,02 г, 56,79 ммоль).  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (664,38 мг, 946,55 мкмоль, 0,05 экв.) добавляли в смесь в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1,  $R_f=0,6$ ) показала, что реакция была завершена. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью MPLC ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 10:1) с получением 125b в виде белого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  7,56 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,38 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,95 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,73 (br s, 1H), 6,69 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,66 (br t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,62 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-гидропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (125c). В раствор трет-бутил-6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (125b, 1 г, 2,73 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью  $\text{H}_2$  несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунтов/кв. дюйм) при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. С

помощью LCMS показывали, что 125b было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 125c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 12,49 (br s, 1H), 7,40 (dd, J=7,2, 9,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,05 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,25 (br s, 2H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,68 (br t, J=12,0 Гц, 1H), 1,95 (br d, J=12,2 Гц, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

трет-Бутил-4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (125d). В раствор трет-бутил-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (125c, 300 мг, 1,08 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 2-(хлорметил)бензо[d]тиазол (197,95 мг, 1,08 ммоль) и Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (594,40 мг, 2,16 ммоль, 97,76 мкл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 125c было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл \* 2). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением 125d в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,11-4,28 (m, 2H), 2,82 (br s, 2H), 2,74 (br s, 1H), 1,88 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

2-(((6-(Пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензо[d]тиазол (125e). Раствор трет-бутил-4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (125d, 260 мг, 610,98 мкмоль) в TFA (0,2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что 125d было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 125e в виде желтой смолы. Остаток применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,97 (dd, J=4,2, 8,0 Гц, 2H), 7,71 (dd, J=7,4, 8,2 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,43 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 3,09 (dt, J=3,8, 12,6 Гц, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 4H).

Метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (125 g). В раствор метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (125f, 430 мг, 1,41 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 125f было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 125g в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,50-7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72

(d, J=8,0 Гц, 1H), 4,29 (br d, J=4,4 Гц, 2H), 4,03 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (br s, 2H), 3,21 (br s, 1H), 1,47 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Метил-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (125h). В раствор метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (125g, 20 мг, 72,91 мкмоль) в ACN (2 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (22,54 мг, 145,82 мкмоль, 19,60 мкл) и TsOH (1,26 мг, 7,29 мкмоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 125g было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 125h в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли непосредственно на следующей стадии. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), необходимые масса/заряд 333,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 333,0.

Метил-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (125j). В раствор метил-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (125h, 28,16 мг, 86,54 мкмоль, 1,2 экв.) в ACN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,87 мг, 288,48 мкмоль) и 2-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензо[d]тиазол (125i, 24 мг, 72,12 мкмоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 125h было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH=10:1) с получением 125j в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,81-6,73 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,89 (br d, J=11,4 Гц, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H).

2-((4-(6-(Бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (125). В раствор метил-2-((4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (125j, 18 мг, 28,95 мкмоль) в THF (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3,64 мг, 86,85 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 125j было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Лимонную кислоту добавляли в реакционную смесь до pH=3. Затем смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали смесью DCM/i-PrOH (10:1, 10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением соединения 125 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для  $[M+H]^+$  (C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S), необходимые масса/заряд 608,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 608,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,06-8,00 (m, 3H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,91-3,82 (m, 4H), 2,96 (br d, J=11,8 Гц, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,30 (br t, J=11,2 Гц, 2H), 1,97-1,68 (m, 4H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H).

#### Пример 126

2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанные в заголовке соединения получали, и они могут быть получены подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре К.

2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 126-P1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,40 (d, J=3,8 Гц, 2H), 5,20 (dq, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,3 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,45 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,00 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,43 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,18 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 126-P2). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,45-5,35 (m, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,68 (dd, J=2,4, 15,4 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,40 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 2,99 (dd, J=6,3, 11,6 Гц, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,57 (br dd, J=6,0, 13,6 Гц, 1H), 2,52-2,40 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,75 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,18 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере полученное

соединение представляет собой соединение 126. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 126-P1 и 126-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1Н ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 127 (S)-2-((4-(6-(6-Хлор-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-(6-Хлор-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 127). 1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 3H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,81 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,57-3,47 (m, 4H), 2,90 (br t, J=5,6 Гц, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,57-2,48 (m, 1H).

Пример 128

(S)-2-((4-(6-((6-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((6-Фторбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 128). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,23 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (dt, J=2,6, 8,8 Гц, 1H), 6,23 (dd, J=7,8, 13,4 Гц, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,24 (br dd, J=3,0, 6,4 Гц, 1H), 4,79-4,60 (m, 3H), 4,40 (td, J=5,8, 9,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,50 (br d, J=4,4 Гц, 4H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,62 (br t, J=5,0 Гц, 4H), 2,52-2,40 (m, 1H).

Пример 129

(S)-2-((4-(6-((5-Цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Цианобензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 129). 1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,24 (dd, J=8,0, 12,8 Гц, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,78-4,61 (m, 3H), 4,40 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,57-3,43 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,62 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,52-2,40 (m, 1H).

## Пример 130

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 130). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,23 (dd, J=8,0, 16,0 Гц, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 3H), 4,39 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,62 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,50-2,39 (m, 1H).

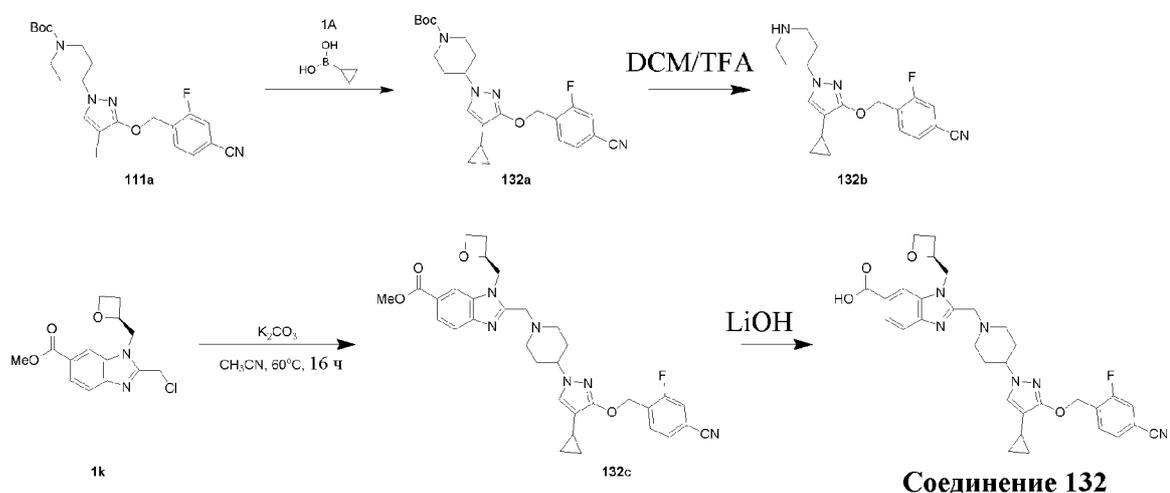
Пример 131 (S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 131). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,80-4,61 (m, 3H), 4,41 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 4H), 2,81-2,70 (m, 5H), 2,67 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,52-2,42 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 4H)

Пример 132 (общая процедура РР) (S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 17. Данная общая процедура РР иллюстрирует схему 17 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (132a). В смесь трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (111a, 100 мг, 189,99 мкмоль) и циклопропилбороновой кислоты (163,20 мг, 1,90 ммоль, 10 экв.) в ТРЕТ-АМИЛМЕТАКРИЛАТЕ (1,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123,81 мг, 379,98 мкмоль, 949,95 мкл) и [2-(2-аминофенил)фенил]-хлорпалладий;дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфан (13,69 мг, 19,00 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> несколько раз и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R<sub>f</sub>=0,50) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Остаток выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 132a в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,71 (q, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,37 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 7,28-7,28 (m, 1H), 5,45-5,26 (m, 2H), 4,36-3,91 (m, 3H), 2,86 (br s, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,48 (d, J=1,2 Гц, 9H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,87-0,73 (m, 1H), 0,67-0,45 (m, 1H).

4-(((4-Циклопропил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (132b). В смесь трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (132a, 45 мг, 102,15 мкмоль) в этилацетате (1 мл) добавляли PTSA (52,77 мг, 306,46 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20-70°C в течение 18 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Остаток выливали в NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 132b в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,75-7,69 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,38-5,29 (m, 2H), 4,18-3,95 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,74 (ddt, J=2,6, 5,4, 12,6 Гц, 2H), 2,06-1,78 (m, 5H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,55-0,49 (m, 1H).

(S)-Метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (132c). В смесь 4-(((4-циклопропил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (132b, 35 мг, 102,82 мкмоль) и (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1k, 30,31 мг, 102,82 мкмоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42,63 мг, 308,47 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1, R<sub>f</sub>=0,3) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Остаток выливали в воду (15 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2).

Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 132с в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,81-7,64 (m, 2H), 7,48 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,36 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,36 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,78-4,57 (m, 3H), 4,47-4,30 (m, 1H), 4,04-3,81 (m, 6H), 3,07-2,89 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 1H), 0,84-0,74 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (132). В смесь (S)-метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (132с, 40 мг, 66,82 мкмоль) в THF (1,4 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (5,61 мг, 133,63 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (0,6 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 32 часов. LCMS показала, что осталось небольшое количество исходного материала, и была обнаружена желаемая масса. Смесь гасили путем добавления лимонной кислоты (10%) с регулированием pH до 6-7 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 15%-50%, 10 мин) с получением соединения 132 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,65 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 4,47 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,98 (br d, J=8,0 Гц, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,75 (br dd, J=2,0, 8,4 Гц, 2H), 0,55-0,47 (m, 2H).

Пример 133 2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре В.

2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 133). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,24 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,07 (dd, J=8,0, 15,8 Гц, 2H), 5,31-5,22 (m, 1H), 4,96-4,96 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,42 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J=18,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,83-2,64 (m, 6H), 2,55-2,43 (m, 1H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 134

(S)-2-((4-(6-((5-Хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-2-((4-(6-((5-Хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 134). 1Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 6,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,27 (dq, J=2,6, 7,2 Гц, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,64 (dt, J=5,8, 7,8 Гц, 1H), 4,47 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4,11 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,99 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,04 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H).

#### Пример 135

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре X.

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(дифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 135). 1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,82-6,51 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,26 (dq, J=2,6, 7,2 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=2,6, 15,2 Гц, 2H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,47 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,06 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,96 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,51-2,51 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 4H).

#### Пример 136

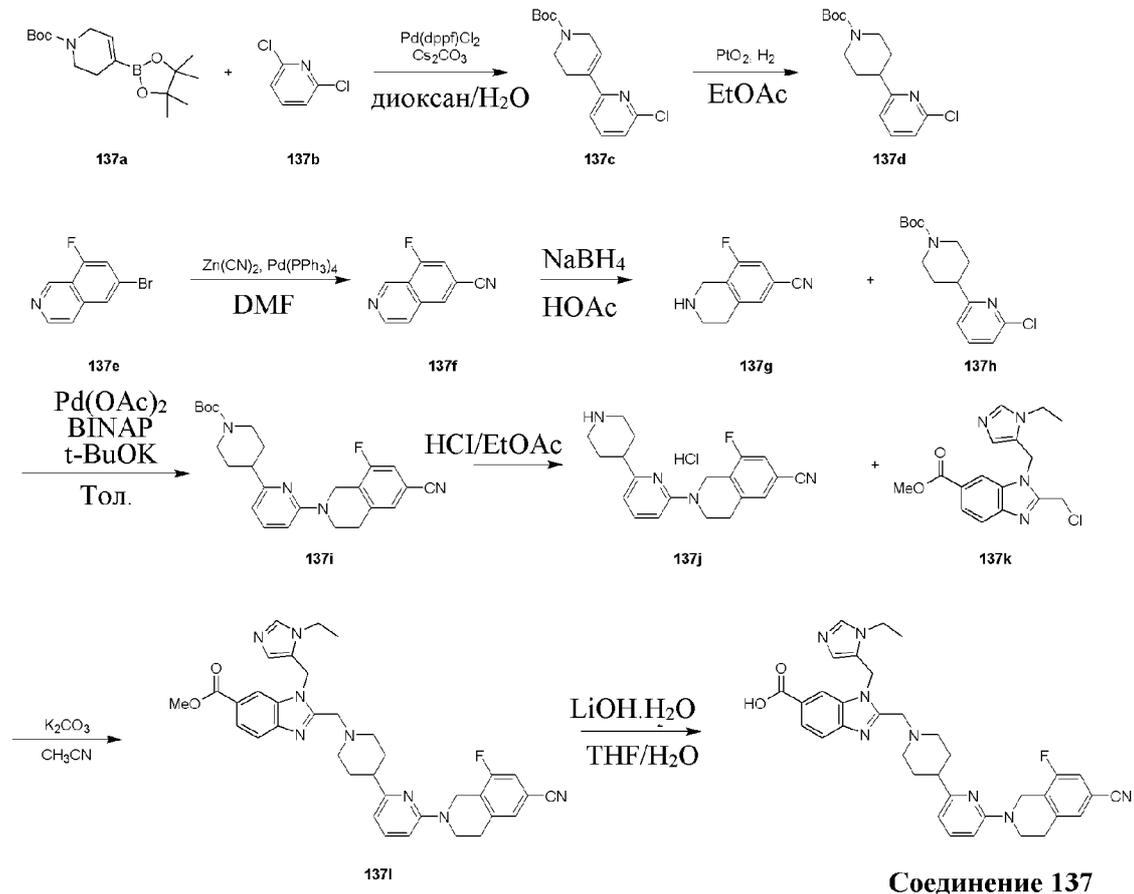
(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре X.

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 136). 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,08 (dq, J=2,8, 7,0 Гц, 1H), 4,77 (dd, J=7,2, 15,2 Гц, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,49 (dt, J=5,8, 7,6 Гц, 1H), 4,37 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,77 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 2,96 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,83 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,23 (dq, J=9,4, 11,6 Гц, 2H), 1,97-1,76 (m, 4H).

Пример 137 (общая процедура QQ) 2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 26. Данная общая процедура QQ иллюстрирует схему 26 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



трет-Бутил-6-хлор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (137c). В раствор 2,6-дихлорпиридина (137b, 2 г, 13,51 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (137a, 2,09 г, 6,76 ммоль) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,84 г, 14,87 ммоль). Затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (494,43 мг, 675,72 мкмоль) в смесь в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что большая часть 137b была израсходована, и была обнаружена требуемая масса. Смесь охлаждали до 20°C и экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 5:1) с получением 137c в виде бесцветного масла.

трет-Бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (137d). трет-Бутил-6-хлор-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (137c, 100 мг, 339,24 мкмоль)

добавляли в раствор PtO<sub>2</sub> (13,87 мг, 61,06 мкмоль) в этилацетате (2 мл) при 20°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 8 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм). С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137с было израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 137d в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=4,4, 7,6 Гц, 2H), 4,20 (br d, J=13,4 Гц, 2H), 2,96-2,78 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

8-Фторизохиолин-6-карбонитрил (137f). Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51,12 мг, 44,24 мкмоль) и Zn(CN)<sub>2</sub> (77,92 мг, 663,58 мкмоль) добавляли в раствор 6-бром-8-фторизохиолина (137e, 100 мг, 442,39 мкмоль) в DMF (1 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137e было израсходовано. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 2) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали солевым раствором (20 мл \* 2), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением 137f в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 9,64 (s, 1H), 8,80 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H).

8-Фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбонитрил (137g). NaBH<sub>4</sub> (13,19 мг, 348,52 мкмоль) добавляли в раствор 8-фторизохиолин-6-карбонитрила (137f, 60,00 мг, 348,52 мкмоль) в AcOH (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем NaBH<sub>4</sub> (13,19 мг, 348,52 мкмоль) добавляли в смесь при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение еще 15 минут. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137g было израсходовано. Смесь гасили с помощью NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 137g в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,14 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,83 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,20 (br s, 1H).

трет-Бутил-4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (137i). Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,27 мг, 5,68 мкмоль), BINAP (10,60 мг, 17,03 мкмоль) и t-BuOK (31,84 мг, 283,78 мкмоль) добавляли в раствор трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (137h, 33,69 мг, 113,51 мкмоль) и 8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбонитрила (137g, 20 мг, 113,51 мкмоль) в толуоле (1 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137h было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 137i в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  7,48 (dd, J=7,4, 8,3 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15 (br d, J=13,2 Гц, 2H), 3,85 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,73 (tt, J=3,6, 11,6 Гц, 1H), 1,83 (br d, J=10,8 Гц, 2H), 1,68 (dq, J=4,2, 12,5 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

8-Фтор-2-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил (137j). Раствор трет-бутил-4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (137i, 25,2 мг, 57,73 мкмоль) в смеси HCl/EtOAc (0,5 мл) при 20°C в течение 10 мин. LCMS обнаружила желаемую массу и показала, что 137i было израсходовано. Смесь концентрировали для удаления растворителя с получением 137j в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,09 (dd, J=7,4, 9,0 Гц, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,06 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,62-3,49 (m, 3H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,30 (br d, J=13,8 Гц, 2H), 2,09-1,96 (m, 3H).

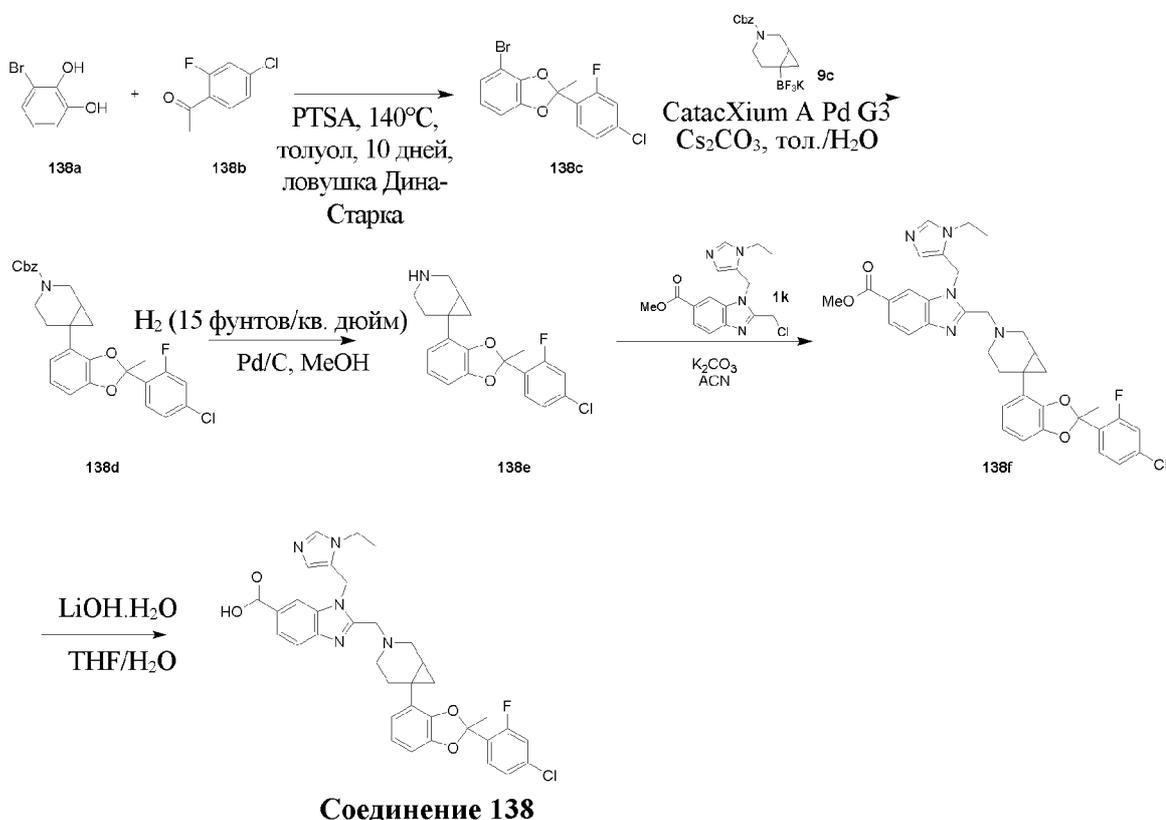
Метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (137l). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,03 мг, 282,40 мкмоль) добавляли в раствор 8-фтор-2-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрила (137j, 19 мг, 56,48 мкмоль) и метил-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (137k, 30 мг, 54,09 мкмоль, чистота 60%) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137j было израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=10:1) с получением 137l в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4)  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,3, 8,6 Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 3H), 6,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 7H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,24 (br s, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 3H).

2-((4-(6-(6-Циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 137). LiOH.H<sub>2</sub>O (686,43 мкг, 16,36 мкмоль) добавляли в раствор метил-2-((4-(6-(6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (137l, 6,9 мг, 10,91 мкмоль) в THF (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS обнаруживали требуемую массу и показывали, что 137l было израсходовано. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HOAc. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральное состояние, Waters Xbridge Prep OBD C18 150 \* 40 мм \* 3).

10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 25%-50%, 8 мин) с получением соединения 137 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 6,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,53 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,03-2,92 (m, 4H), 2,57 (ddd, J=3,6, 8,2, 11,8 Гц, 1H), 2,27 (br t, J=10,8 Гц, 2H), 1,83 (br d, J=11,0 Гц, 2H), 1,69 (dq, J=3,4, 12,4 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 138 (общая процедура RR) 2-((6-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 27. Данная общая процедура RR иллюстрирует схему 27 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



4-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол (138с). В раствор 3-бромбензол-1,2-диола (138а, 3 г, 15,87 ммоль) и 1-(4-хлор-2-фторфенил)этанона (138b, 2,88 г, 16,67 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли PTSA (109,33 мг, 634,90 мкмоль). Затем реакционную смесь помещали в ловушку Дина-Старка и перемешивали при 140°C в течение 24 часов. TLC показала, что образовался желаемый продукт. Смесь перемешивали при 140°C в течение еще 9 дней. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением неочищенного продукта (3,2 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Затем неочищенный продукт разбавляли в MeOH (50 мл) и смесь перемешивали при 15°C

в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 138с в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>2</sub>): δ 7,50-7,60 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,97 (dd, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,66-6,79 (m, 2H), 2,12 (d, J=0,8 Гц, 3H).

Бензил-6-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (138d). В раствор 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксола (138с, 300 мг, 873,17 мкмоль) в толуоле (6 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли [(Z)-(3-бензилоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)боранилиден-фторанил]-дифторкалия (9с, 294,42 мг, 873,17 мкмоль), CatacXium A Pd G3 (31,80 мг, 43,66 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (853,49 мг, 2,62 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показывали, что 138с было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 138d в виде светло-желтой твердой смолы. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClFNO<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 494,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 494,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>2</sub>) δ 7,51 (br s, 1H), 7,37 (br s, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,13 (br s, 2H), 6,80-6,64 (m, 3H), 5,22-5,11 (m, 2H), 3,96 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,44 (br s, 2H), 2,15-1,97 (m, 5H), 1,44-1,21 (m, 2H), 1,06 (br s, 1H), 0,79 (br s, 1H).

6-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептаны (138e). В раствор бензил-6-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (138d, 200 мг, 404,90 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 30 мин. TLC показала, что 115d было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 138e в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>2</sub>), необходимые масса/заряд 360,1, определенные с помощью LCMS масса/заряд 360,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,56 (q, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,76-6,65 (m, 3H), 3,96 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,44 (br s, 2H), 2,15-1,97 (m, 5H), 1,44-1,21 (m, 2H), 1,06 (br s, 1H), 0,79 (br s, 1H).

Метил-2-((6-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (138f). В раствор 6-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (138e, 120 мг, 333,50 мкмоль)

в ACN (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184,37 мг, 1,33 ммоль) и метил-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (1k, 158,55 мг, 333,50 мкмоль, чистота 70%). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 1k было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH=10:1) с получением 138f в виде светло-желтого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 656,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 656,2; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,26-7,08 (m, 2H), 6,86 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,76-6,62 (m, 3H), 5,74-5,63 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,31 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 2,12-2,03 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,91-0,75 (m, 1H).

2-((6-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (138). В раствор метил-2-((6-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (138f, 40 мг, 60,96 мкмоль) в THF (1,4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (5,12 мг, 121,92 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 115f было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. В реакционную смесь добавляли лимонную кислоту до pH=4. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь экстрагировали смесью DCM/i-PrOH (10:1, 10 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 \* 30 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: []; В%: 33%-63%, 6 мин) с получением соединения 138 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>), необходимые масса/заряд 642,2, определенные с помощью LCMS масса/заряд 642,1; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,8, 10,8 Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,74-6,56 (m, 4H), 5,81 (d, J=9,4 Гц, 2H), 4,08 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,77 (m, 2H), 1,28 (dt, J=2,4, 7,3 Гц, 4H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 1H).

Пример 139

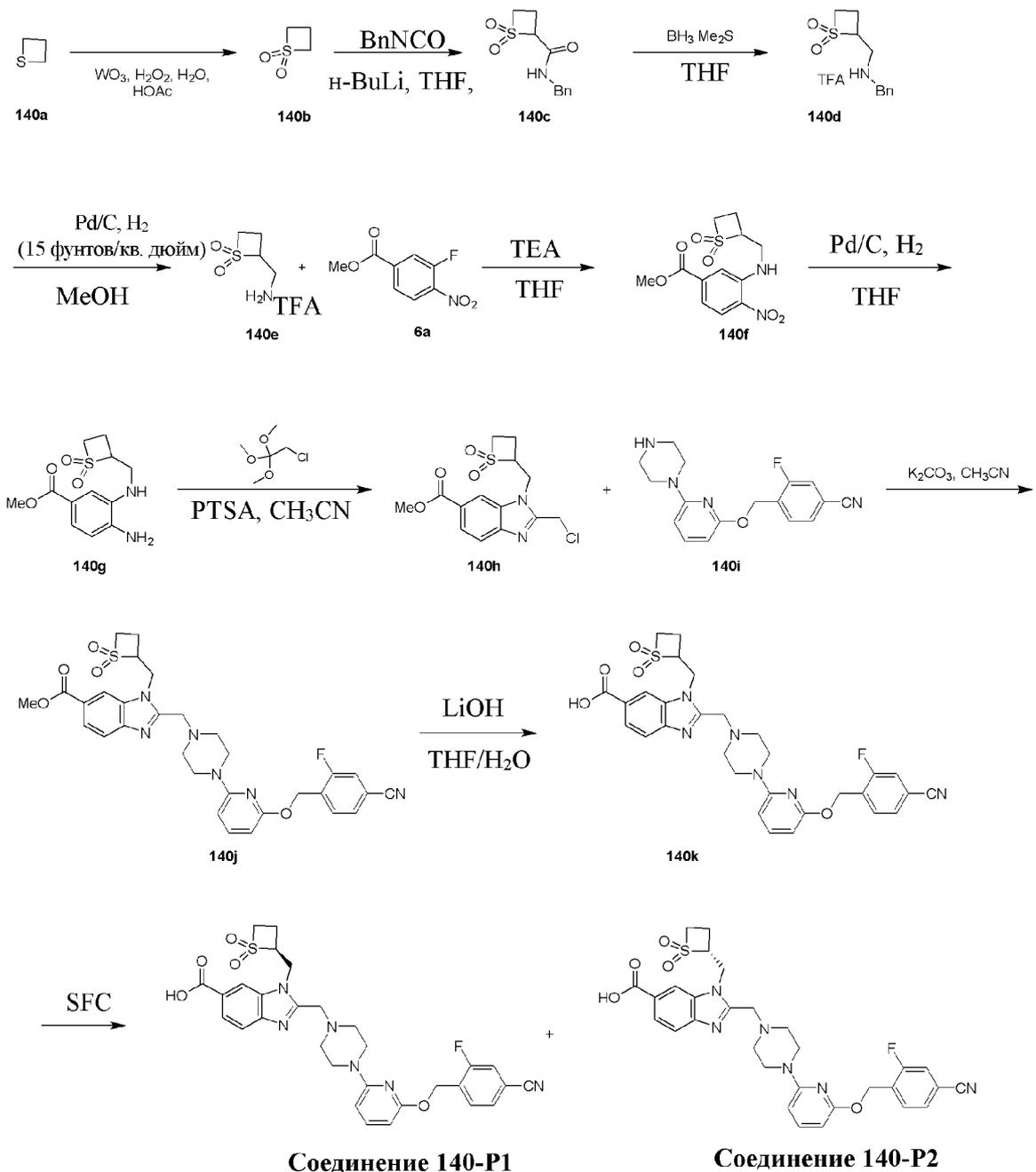
(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, и оно может быть получено подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре С.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 139). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71-7,55 (m, 3H), 6,89 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,80-5,61 (m, 2H), 5,27 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,77-4,58 (m, 2H), 4,47 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,11 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,04 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 2,85-2,62 (m, 2H), 2,58-2,33 (m, 3H), 2,00-1,79 (m, 4H).

Пример 140 (общая процедура SS) (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и (R)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 25. Данная общая процедура SS иллюстрирует схему 25 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Тетран-1,1-диоксид (140b). pH раствора  $\text{WO}_3$  (218,88 мг, 944,10 мкмоль, 0,07 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) регулировали до 11,5 путем добавления раствора  $\text{NaOH}$  (2,5 М, 377,64 мкл, 0,07 экв.); белую суспензию вольфрамового катализатора добавляли в круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и капельной воронкой для выравнивания давления. Смесь вольфрамовая кислота-вода охлаждали до 0-10°C с помощью ледово-солевой бани;  $\text{AcOH}$  (1 мл) и тетран (140a, 1 г, 13,49 ммоль) добавляли в смесь. Охлажденную смесь перемешивали и осторожно добавляли 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3,06 г, 26,97 ммоль, 2,59 мл, чистота 30%) с помощью капельной воронки в течение периода, составляющего 2 часа. Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. LCMS показала, что была обнаружена желаемая масса (M+23). Смесь переносили в лабораторный стакан и нагревали почти досуха на паровой бане. Полученный твердый материал растирали пять

раз с порциями горячего хлороформа, составляющими 10 мл; любой катализатор удаляли путем фильтрации. Растворы хлороформа объединяли и высушивали над безводным сульфатом магния и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя с получением 140b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>Cl-d) δ 4,19-4,10 (m, 4H), 2,25-2,10 (m, 2H).

N-Бензилтиетан-2-карбоксамид-1,1-диоксид (140c). В смесь тиетан-1,1-диоксида (140b, 600 мг, 5,65 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гексилитий (2,2 M, 2,83 мл) при -78°C, смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем в смесь по каплям добавляли ВnNCO (417,68 мг, 5,65 ммоль) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь выливали в NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (8 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 250 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 10%-50%, 10 мин) с получением 140c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>Cl-d) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,55 (br s, 1H), 5,03-4,83 (m, 1H), 4,65-4,42 (m, 2H), 4,29-4,04 (m, 2H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,34 (dtd, J=6,6, 10,0, 12,0 Гц, 1H).

2-((Бензиламино)метил)тиетан-1,1-диоксид (140d). В смесь N-бензилтиетан-2-карбоксамид-1,1-диоксида (140c, 300 мг, 1,25 ммоль) в THF (3 мл) добавляли ВНЗ-Ме2S (10 M, 626,85 мкл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (5 мл) при 20°C, затем смесь перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 100 \* 30 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 5%-30%, 10 мин) с получением 140d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,59-7,37 (m, 5H), 4,79-4,63 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 3H), 4,16-3,98 (m, 1H), 3,69 (dd, J=7,8, 13,8 Гц, 1H), 3,49 (dd, J=5,4, 14,0 Гц, 1H), 2,47 (dtd, J=4,0, 10,1, 12,0 Гц, 1H), 1,91 (tdd, J=8,6, 10,6, 12,0 Гц, 1H).

2-(Аминометил)тиетан-1,1-диоксид (140e). В раствор 2-((бензиламино)метил)тиетан-1,1-диоксида (140d, 300 мг, 884,10 мкмоль, TFA) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 600,00 мкмоль, чистота 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. TLC (этилацетат:метанол=10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 140e в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 4,68-4,56 (m, 1H), 4,22-4,12 (m,

2H), 3,53 (dd, J=8,2, 13,8 Гц, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,43 (dtd, J=4,6, 10,8, 12,0 Гц, 1H), 1,90 (tdd, J=8,2, 10,8, 12,0 Гц, 1H).

Метил-3-(((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)амино)-4-нитробензоат (140f). В смесь 2-(аминометил)тиетан-1,1-диоксида (140e, 220 мг, 1,63 ммоль, TFA) и метил-3-фтор-4-нитробензоата (6a, 388,89 мг, 1,95 ммоль) в THF (3 мл) добавляли TEA (494,03 мг, 4,88 ммоль, 679,55 мкл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов. LCMS показала, что исходный материал оставался, и была обнаружена желаемая масса. Смесь перемешивали при 75°C в течение еще 16 часов. TLC (петролейный эфир:этилацетат=1:1) показала, что большая часть исходного материала была израсходована, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 15:1 до 2:1) с получением 140f в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,29-8,17 (m, 2H), 7,56 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 4,80-4,61 (m, 1H), 4,21-4,02 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (td, J=5,6, 14,4 Гц, 1H), 2,42 (dtd, J=5,0, 9,8, 12,0 Гц, 1H), 2,10-1,88 (m, 1H).

Метил-4-амино-3-(((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)амино)бензоат (140g). В раствор метил-3-(((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (140f, 150 мг, 477,23 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли Pd/C (150,00 мг, 300,00 мкмоль, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 140g в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,37 (dd, J=1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,16-3,91 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (dd, J=9,0, 13,8 Гц, 1H), 3,50 (dd, J=5,2, 13,8 Гц, 1H), 2,36 (dtd, J=4,6, 10,0, 11,8 Гц, 1H), 2,48 (dtd, J=4,6, 10,0, 11,8 Гц, 1H), 2,02-1,82 (m, 1H).

Метил-2-(хлорметил)-1-(((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (140h). В смесь метил-4-амино-3-(((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)амино)бензоата (140g, 120 мг, 422,04 мкмоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (94,60 мг, 611,96 мкмоль, 82,26 мкл) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. В смесь добавляли PTSA (7,27 мг, 42,20 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 140h в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,03 (dd, J=1,4, 8,6 Гц,

1H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,26 (d, J=12,8 Гц, 1H), 5,12-4,93 (m, 3H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,22-3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,12-1,92 (m, 1H).

Метил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (140j). В смесь метил-2-(хлорметил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140h, 50 мг, 145,86 мкмоль) и 3-фтор-4-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (140i, 45,56 мг, 106,85 мкмоль, TFA) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,48 мг, 437,58 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \* 2), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=0:1) с получением 140j в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 6,16 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,22-5,13 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,80 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,49 (br t, J=4,6 Гц, 4H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,44 (q, J=8,8 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H).

2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (140k). В смесь метил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140j, 90 мг, 145,47 мкмоль) в THF (3,5 мл) добавляли LiOH.H<sub>2</sub>O (12,21 мг, 290,94 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (1,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и была обнаружена требуемая масса. С помощью TLC показывали, что исходный материал был полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили путем добавления лимонной кислоты (10%) с регулированием pH до 5~6 и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH=10:1) с получением 140k в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,27-5,08 (m, 2H), 4,78 (br dd, J=4,2, 14,6 Гц, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,81 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,50 (br s, 4H), 2,70-2,52 (m, 4H), 2,44 (q, J=8,8 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (140-P1) и (R)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (140-P2). 2-((4-

(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (140k) очищали с помощью хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ЕТОН]; В%: 45%-45%, мин) с получением соединения 140-P1 в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,0, 8,6 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 6,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,25-5,11 (m, 2H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,80 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,50 (br t, J=4,8 Гц, 4H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H).

Соединение 140-P2 получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,81 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,50 (br s, 4H), 2,68-2,52 (m, 4H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере элюируемые энантиомеры представляют собой энантиомеры соединения 140. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 140-P1 и 140-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

#### Пример 141

2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и 2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанные в заголовке соединения получали, и они могут быть получены подобным образом в соответствии с процедурами, описанными в общей процедуре C.

2-(((1R,6S)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 141-P1). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,45-5,35 (m, 2H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,68 (dd, J=2,4, 15,4 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,40 (td, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 2,99 (dd, J=6,2, 11,6 Гц, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,57 (br

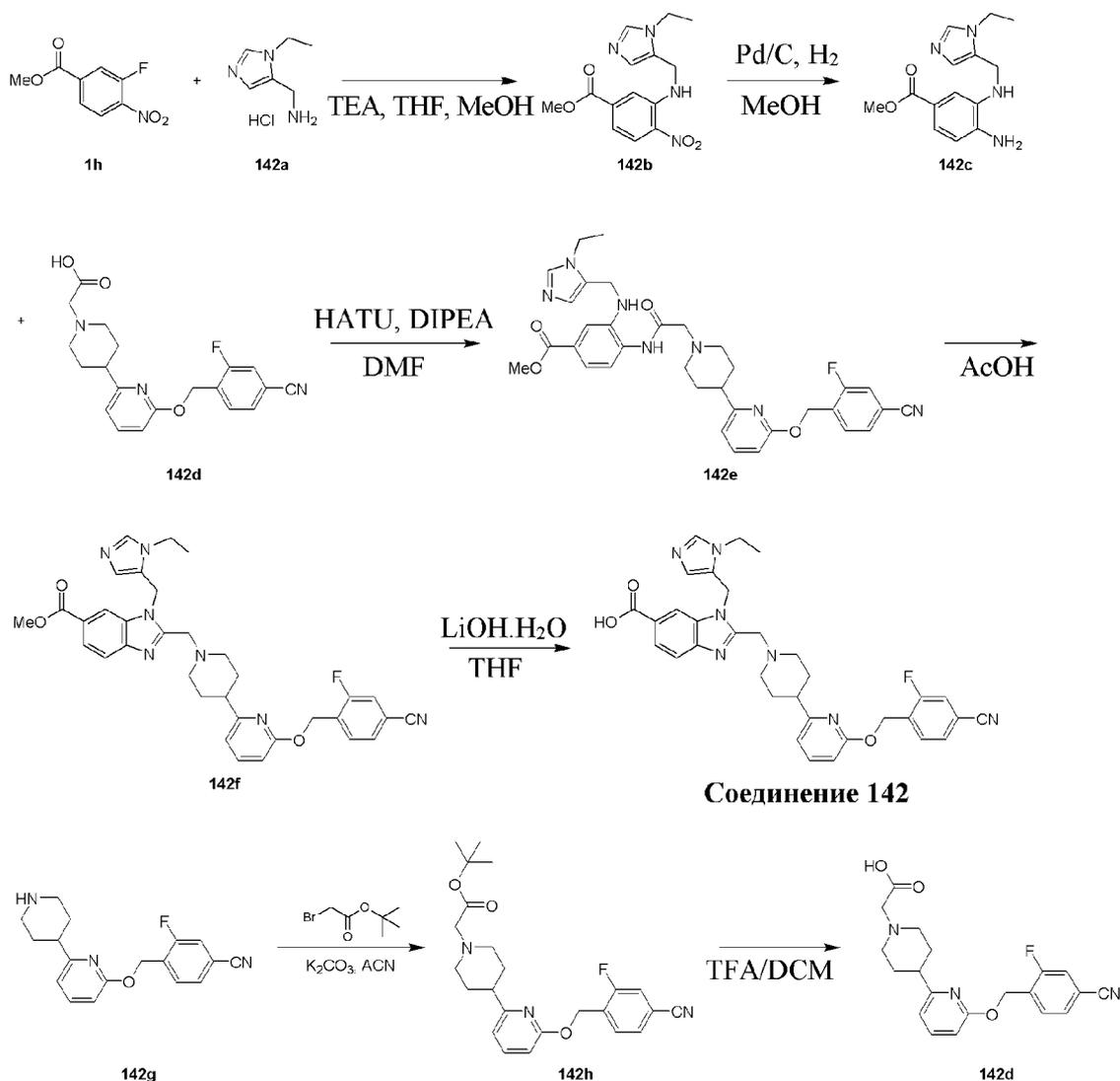
dd, J=5,8, 13,4 Гц, 1H), 2,52-2,40 (m, 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,75 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,18 (dd, J=3,6, 9,0 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

2-(((1S,6R)-6-(6-((2,4-Дихлорбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 141-P2). 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,28 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,40 (d, J=3,8 Гц, 2H), 5,20 (dq, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,69 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,45 (td, J=6,0, 9,2 Гц, 1H), 4,00 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,43 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,18 (dd, J=3,6, 9,2 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=3,8, 5,8 Гц, 1H).

Когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что полученные отдельные стереоизомеры или смеси будут обозначены произвольно. В примерах, описанных в данном документе, когда смесь стереоизомеров разделяют с помощью HPLC, следует понимать, что элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из элюируемого энантиомера, обозначается «P1» и другой элюируемый энантиомер или энантиомер полученного соединения, полученный из другого элюируемого энантиомера, обозначается «P2». В данном примере полученное соединение представляет собой соединение 104. Абсолютная конфигурация энантиомеров, например, соединений 141-P1 и 141-P2, каждый из которых связан с соответствующими данными 1H ЯМР, может быть получена известными способами.

Пример 142 (общая процедура ТТ) 2-(((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со схемой 11. Данная общая процедура ТТ иллюстрирует схему 11 и предоставляет конкретные подробности синтеза применительно к указанному в заголовке соединению.



Метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоат (142b). В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (1h, 331,74 мг, 1,67 ммоль, 1,1 экв.) и (1-этил-1H-имидазол-5-ил)метанамина (142a, 300 мг, 1,51 ммоль, 1 экв., 2 HCl) в THF (2,4 мл) и MeOH (1,8 мл) добавляли TEA (612,98 мг, 6,06 ммоль, 843,16 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 142a было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=от 10:1 до 5:1) с получением 142b в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,26 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,35 (dd, J=8,8, 1,7 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,54 (d, J=5,0 Гц, 2 H), 4,01 (q, J=7,4 Гц, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 1,48 (t, J=7,4 Гц, 3 H).

Метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (142c). В раствор метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (142b, 320 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (чистота 10%, 1,00 экв.) и H<sub>2</sub> (15

фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показывали, что 142b было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (5 мл \* 3) с получением 142c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,66 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,29-7,39 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 6,67 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,12 (q, J=7,4 Гц, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,45 (t, J=7,4 Гц, 3 H).

Метил-4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (142e). NUTU (149,70 мг, 393,70 мкмоль, 1,2 экв.) и DIPEA (127,21 мг, 984,26 мкмоль, 171,44 мкл, 3 экв.) добавляли в раствор 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (142d, 142,74 мг, 295,28 мкмоль, 0,9 экв., TFA) в DMF (3 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (142c, 90 мг, 328,09 мкмоль, 1 экв.) добавляли в раствор при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15,5 часа. TLC (этилацетат:метанол=1:1) показала, что 142c было израсходовано, и образовалось одно новое основное пятно. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=от 80:1 до 2:1) с получением 142e в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,78-7,44 (m, 9H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,61 (dt, J=5,6, 10,2 Гц, 1H), 2,38 (dt, J=4,2, 11,0 Гц, 2H), 1,85 (br d, J=5,6 Гц, 4H), 1,40 (br d, J=14,8 Гц, 2H), 1,40 (s, 2H).

Метил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (142f). Раствор метил-4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (142e, 130 мг, 207,77 мкмоль, 1 экв.) в CH<sub>3</sub>COOH (3 мл) перемешивали при 65°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 142e было израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Смесь регулировали до pH=9 с помощью водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 142f в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,15 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=1,6, 8,6 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,09 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,92 (br d, J=11,4 Гц, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,63 (dq, J=3,6, 12,4 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 4H).

трет-Бутил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (142h). В раствор 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (142g, 200 мг, 413,60 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-2-

бромацетата (88,74 мг, 454,96 мкмоль, 67,23 мкл, 1,1 экв.) в ACN (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (285,82 мг, 2,07 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. С помощью LCMS показывали, что 142g было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Суспензию фильтровали через подушку Celite и осадок на подушке промывали этилацетатом (5 мл \* 3). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 142h в виде белого масла.

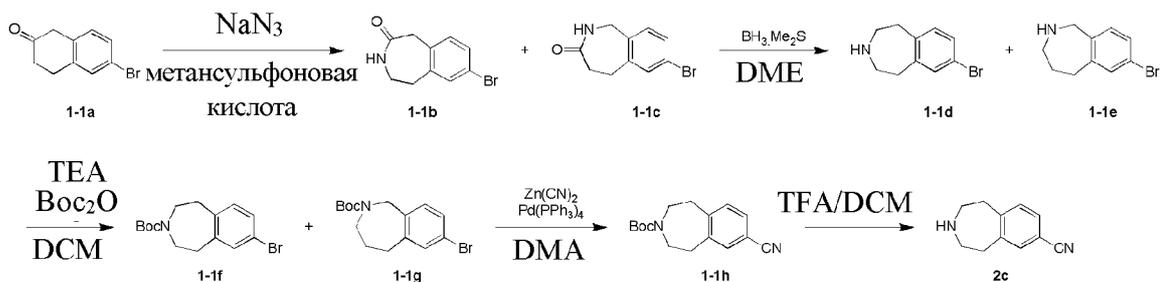
2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота (142d). В раствор трет-бутил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (142h, 150 мг, 352,53 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) и TFA (0,6 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что 142h было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 142d, которое получали в виде белого масла. Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 142). LiOH·H<sub>2</sub>O (3,04 мг, 72,41 мкмоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор метил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (142f, 40 мг, 65,82 мкмоль, 1 экв.) в THF (2,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) при 20°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 142h было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. pH регулировали до 6-7 с помощью HOAc и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 15%-50%, 10 мин) с получением соединения 142 в виде белого твердого вещества. Для массы согласно MS, рассчитанной для [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), необходимые масса/заряд 594,3, определенные с помощью LCMS масса/заряд 594,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,99 (dd, J=1,2, 8,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 3H), 6,80 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,70-6,61 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,94 (br d, J=11,4 Гц, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,25 (br t, J=11,0 Гц, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Часть III. Получение промежуточных соединений иллюстративных соединений

Промежуточные соединения иллюстративных соединений получают в соответствии со следующими процедурами.

Синтез примера 2-промежуточного соединения 2c



7-Бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-2(3H)-он (1-1b) и 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-3(2H)-он (1-1c). В раствор 6-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (1-1a, 1 г, 4,44 ммоль, 1 экв.) в метансульфоновой кислоте (4,7 мл) медленно добавляли азид натрия (317,71 мг, 4,89 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показали, что была обнаружена требуемая масса, и 1-1a было полностью израсходовано. Реакционную смесь медленно выливали в раствор гидроксида калия (4,98 г, 88,8 ммоль) в воде (80 мл) с энергичным перемешиванием. После того как кислоту полностью гасили, водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь применяли на следующей стадии без очистки. Смесь 1-1b и 1-1c получали в виде белого твердого вещества.

7-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин (1-1d) и 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин (1-1e). В раствор 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-2(3H)-она и 7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-3(2H)-она (1-1b и 1-1c, 1,06 г, 2,21 ммоль, 1 экв.) в DME (20 мл) в атмосфере азота добавляли раствор боран;метилсульфанилметана (10 М, 882,98 мкл, 4 экв.) при 15°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. LCMS показала, что была обнаружена желаемая масса, и исходные материалы были полностью израсходованы. Смесь гасили с помощью MeOH (100 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и растворяли в хлориде водорода в растворе метанола (HCl, 1,25 М в метаноле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток, представляющий собой твердое вещество (хлористоводородную соль), применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Смесь 1-1d и 1-1e получали в виде белого твердого вещества.

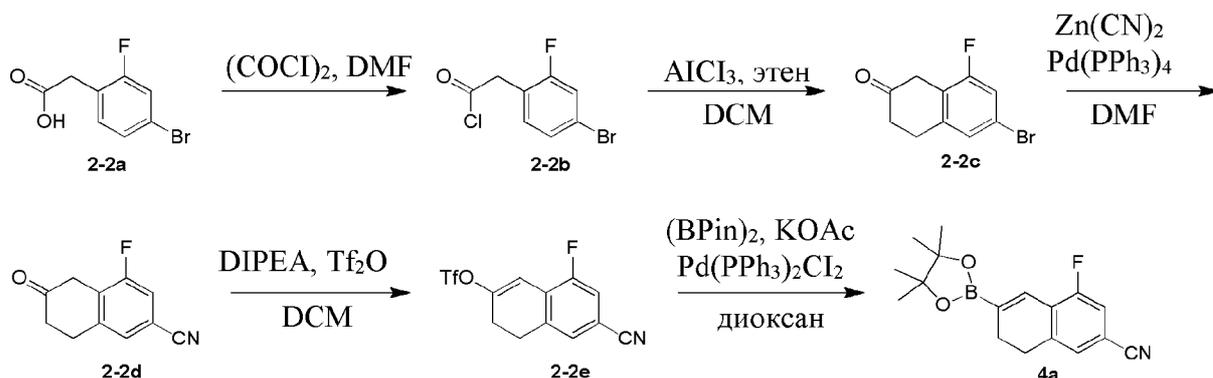
трет-Бутил-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (1-1f) и трет-бутил-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-карбоксилат (1-1g). В раствор 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина и 7-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепина (1-1d и 1-1e, 1,14 г, 2,17 ммоль, 1 экв., HCl) в DCM (20 мл) добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,69 г, 7,74 ммоль, 1,78 мл, 3,56 экв.) и TEA (2,64 г, 26,05 ммоль, 3,63 мл, 12 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показали, что была обнаружена желаемая масса, и исходные материалы были полностью израсходованы. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли с помощью HCl (1 М, 20 мл) и экстрагировали

этилацетатом (60 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 50:1 до 10:1). 1-1f получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  7,25 (s, 1H), 6,99 (br d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,54 (br s, 4H), 2,86 (br s, 4H), 1,49 (s, 9H). 1-1g получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  7,35-7,28 (m, 2H), 7,26 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,18 (br d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 2H), 3,68 (br d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

трет-Бутил-7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (1-1h). Смесь трет-бутил-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (1-1f, 100 мг, 306,53 мкмоль, 1 экв.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (71,99 мг, 613,07 мкмоль, 38,91 мкл, 2 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17,71 мг, 15,33 мкмоль, 0,05 экв.) в DMA (0,5 мл) дегазировали и продували с помощью  $\text{N}_2$  3 раза и затем смесь перемешивали при  $160^\circ\text{C}$  в течение 0,25 часа в атмосфере  $\text{N}_2$ . С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что реакция была завершена, и образовалось одно новое пятно. Смесь добавляли в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (60 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 1-1h в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  7,50-7,36 (m, 2H), 7,23 (br d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,57 (br s, 4H), 2,95 (br s, 4H), 1,49 (s, 9H).

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-7-карбонитрил (2c). В раствор трет-бутил-7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (1-1h, 300 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,54 г, 13,51 ммоль, 1000,00 мкл, 12,26 экв.) при  $15^\circ\text{C}$ , затем смесь перемешивали в течение 2 часов при  $15^\circ\text{C}$ . С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что образовалось одно новое пятно, и 1-1h было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH}=9$  и экстрагировали этилацетатом (20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток применяли на следующей стадии без очистки. 2c получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  7,47-7,39 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,04 (s, 8H).

Синтез примера 4-промежуточного соединения 4a



2-(4-Бром-2-фторфенил)ацетилхлорид (2-2b). Раствор 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты (2-2a, 5 г, 21,46 ммоль, 1 экв.) и DMF (31,37 мг, 429,12 мкмоль, 33,02 мкл, 0,02 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали в течение 30 мин при 15°C и затем медленно добавляли оксалилхлорид (3,54 г, 27,89 ммоль, 2,44 мл, 1,3 экв.) при 15°C, смесь перемешивали в течение 3 часов при 15°C. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 2-2a было израсходовано, и образовалось одно новое пятно после гашения с помощью MeOH. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 2-2b получали в виде коричневого твердого вещества.

6-Бром-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-он (2-2c). В раствор AlCl<sub>3</sub> (3,45 г, 25,85 ммоль, 1,41 мл, 1,3 экв.) в DCM (10 мл) добавляли 2-(4-бром-2-фторфенил)ацетилхлорид (2-2b, 5 г, 19,88 ммоль, 1 экв.) и затем загружали этен (557,76 мг, 19,88 ммоль, 1 экв.) при 13°C в течение 3,5 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 2-2b было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (условие FA; колонка: Phenomenex Luna C18 100 \* 30 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 30%-60%, 9 мин) с получением 2-2c в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,71-2,50 (m, 2H).

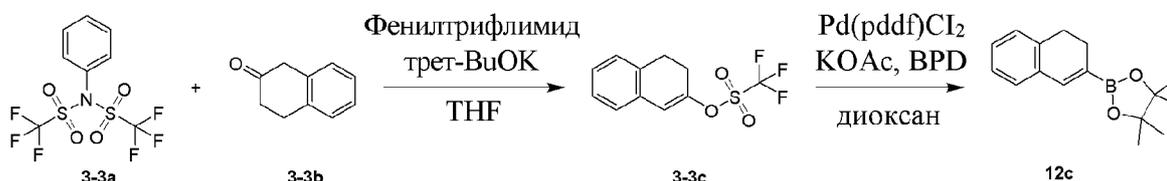
4-Фтор-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбонитрил (2-2d). Смесь 6-бром-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (2-2c, 100 мг, 411,40 мкмоль, 1 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (60,30 мг, 513,52 мкмоль, 32,59 мкл, 1,25 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,77 мг, 20,57 мкмоль, 0,05 экв.) в DMF (0,5 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза и затем смесь перемешивали при 140°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 2-2c было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. В реакционную смесь добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью MTBE (60 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 2-

2d в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,16 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,71-2,54 (m, 2H).

6-Циано-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2-илтрифторметансульфонат (2-2e). В раствор 4-фтор-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбонитрила (2-2d, 330 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли DIPEA (1,13 г, 8,72 ммоль, 1,52 мл, 5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут и затем раствор трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (590,57 мг, 2,09 ммоль, 345,36 мкл, 1,2 экв.) в DCM (10 мл) добавляли в смесь по каплям при  $0^\circ\text{C}$ , смесь перемешивали в течение 20 мин при  $0^\circ\text{C}$ . С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 2-2d было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и затем добавляли в смесь насыщенную лимонную кислоту (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (60 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением 2-2e в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7,27-7,23 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,83-2,68 (m, 2H).

4-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7,8-дигидронафталин-2-карбонитрил (4a). Смесь 6-циано-8-фтор-3,4-дигидронафталин-2-илтрифторметансульфоната (2-2e, 600 мг, 1,87 ммоль, 1 экв.), BPD (616,57 мг, 2,43 ммоль, 1,3 экв.), KOAc (916,51 мг, 9,34 ммоль, 5 экв.), Pd( $\text{PPh}_3$ ) $2\text{Cl}_2$  (65,55 мг, 93,39 мкмоль, 0,05 экв.) в диоксане (20 мл) дегазировали и продували с помощью  $\text{N}_2$  3 раза и затем смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 2-2e было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат=от 30:1 до 10:1) с получением 4a в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,44 (dt,  $J=1,7, 8,2$  Гц, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,27 (s, 12H).

Синтез примера 12-промежуточного соединения 12c

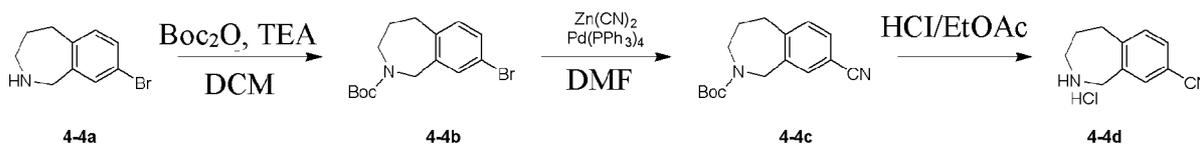


3,4-Дигидронафталин-2-илтрифторметансульфонат (3-3c). Раствор 3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (3-3b, 2,15 г, 14,70 ммоль, 1,95 мл, 1,05 экв.) в THF (120 мл) охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$  в охлаждающей бане (изо-PrOH/сухой лед). Затем медленно в течение 10 минут в раствор добавляли трет-БуОК (1 М, 14,70 мл, 1,05 экв.). После завершения добавления смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  в бане с ледяной водой и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$  в охлаждающей бане (изо-PrOH/сухой лед). Затем в

течение одной минуты в смесь добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (3-3а, 5 г, 14,00 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали до 0°C в бане с ледяной водой и перемешивали в течение 4 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=20:1) показывали, что 3-3b было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении примерно до одной четверти исходного объема в роторном испарителе. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 99:1 до 50:1) с получением 3-3с в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,23-7,19 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,07 (t, J=8,4 Гц, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H).

2-(3,4-Дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3-3d). Смесь 3,4-дигидронафталин-2-илтрифторметансульфоната (3-3с, 500 мг, 1,80 ммоль, 1 экв.), BPD (684,47 мг, 2,70 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (105,19 мг, 143,76 мкмоль, 0,08 экв.) и KOAc (529,07 мг, 5,39 ммоль, 3 экв.) в диоксане (4 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 10 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=20:1) показывали, что 3-3d было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью петролейный эфир:этилацетат=от 99:1 до 20:1) с получением 3-3d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,22-7,08 (m, 5H), 2,76 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,40 (dt, J=1,4, 8,0 Гц, 2H), 1,33 (s, 12H).

#### Синтез примера 66-промежуточного соединения



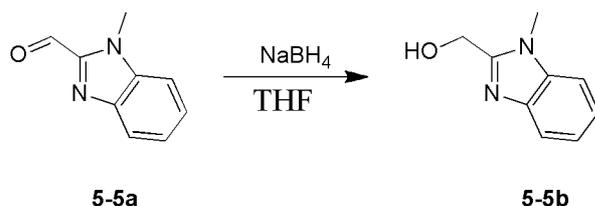
трет-Бутил-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (4-4b). Boc<sub>2</sub>O (965,21 мг, 4,42 ммоль, 1,02 мл, 2 экв.) добавляли в раствор 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепина (4-4а, 0,5 г, 2,21 ммоль, 1 экв.) и TEA (671,27 мг, 6,63 ммоль, 923,35 мкл, 3 экв.) в DCM (20 мл) при 0°C. Затем раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 4-4а было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь регулировали до pH=7 с помощью HCl (1 M). Смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл \* 3). Объединенный DCM промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1) с получением 4-4b в виде белого твердого

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,43-7,34 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,08 (br d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 1,72 (br d,  $J=5,0$  Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

трет-Бутил-8-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (4-4с). Zn(CN)<sub>2</sub> (390,18 мг, 3,32 ммоль, 210,91 мкл, 2 экв.) добавляли в раствор трет-бутил-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (4-4b, 542 мг, 1,66 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (191,99 мг, 166,14 мкмоль, 0,1 экв.) в DMF (10 мл) при 20°C. Раствор перемешивали при 90°C в течение 3,5 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 4-4b было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \* 3). Объединенный этилацетат промывали с помощью H<sub>2</sub>O (25 мл \* 2), солевого раствора (15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 80:1 до 20:1). 4-4с получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,62-7,50 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-8-карбонитрила гидрохлорид (4-4d). Раствор трет-бутил-8-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (4-4с, 230 мг, 844,53 мкмоль, 1 экв.) в смеси HCl/этилацетат (8 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. LCMS обнаружила требуемую массу и показала, что 4-4с было израсходовано. Смесь концентрировали для удаления растворителя с получением 4-4d в виде белого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,79 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,72 (dd,  $J=1,8, 7,8$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H).

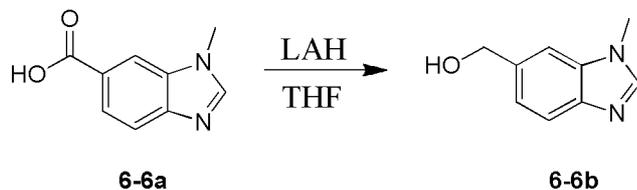
Синтез примера 71-промежуточного соединения



(1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанол (5-5b). В раствор 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-карбальдегида (5-5а, 150 мг, 936,49 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (38,97 мг, 1,03 ммоль, 1,1 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показали, что 5-5а было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) при 20°C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл \* 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (этилацетат:метанол=20:1) с

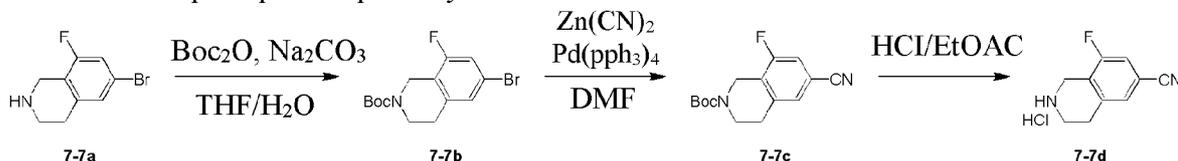
получением 5-5b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,77-7,67 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Синтез примера 72-промежуточного соединения



(1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метанол (6-6b). В раствор 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (6-6a, 300 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли LAH (161,58 мг, 4,26 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показывали, что 6-6a осталось, и было обнаружено желаемое соединение. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды (0,1 мл) с последующим добавлением 0,1 мл 15-процентного NaOH и с последующим добавлением 0,2 мл воды. Смесь энергично перемешивали в течение 1 часа. Органические слои фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат:метанол=5:1) с получением 6-6b в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Синтез примера 73-промежуточного соединения



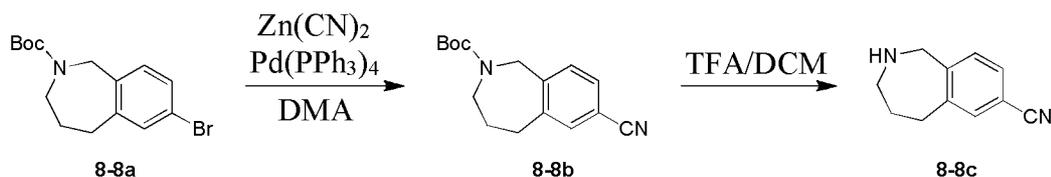
трет-Бутил-6-бром-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (7-7b). В раствор 6-бром-8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7-7a, 320 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294,83 мг, 2,78 ммоль, 2 экв.) и трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбоната (607,09 мг, 2,78 ммоль, 639,04 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) показывали, что 7-7a было полностью израсходовано. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 15:1 до 1:1) с получением 7-7b в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,14-7,03 (m, 2H), 4,52 (br s, 2H), 3,64 (br t, J=5,4 Гц, 2H), 2,82 (br t, J=5,0 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

трет-Бутил-6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (7-7c). Смесь трет-бутил-6-бром-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (7-7b, 290 мг, 878,28 мкмоль, 1 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (206,26 мг, 1,76 ммоль, 111,49 мкл, 2 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

(101,49 мг, 87,83 мкмоль, 0,1 экв.) в DMF (8 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза и затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью LCMS показали, что 7-7b было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (15 мл \* 2) и соевым раствором (15 мл \* 2). Органический слой высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Осадок на фильтре гасили с помощью NaClO<sub>3</sub> (водн.) (20 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат= от 15:1 до 1:1) с получением 7-7c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,44-7,35 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,90 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

8-Фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил (7-7d). Смесь трет-бутил-6-циано-8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (7-7c, 110 мг, 398,11 мкмоль, 1 экв.) в смеси HCl/этилацетат (4M, 1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=2:1) показывали, что 7-7c было полностью израсходовано. Смесь концентрировали in vacuo с получением 7-7d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,06 (t, J=6,0 Гц, 2H).

Синтез примера 74-промежуточного соединения

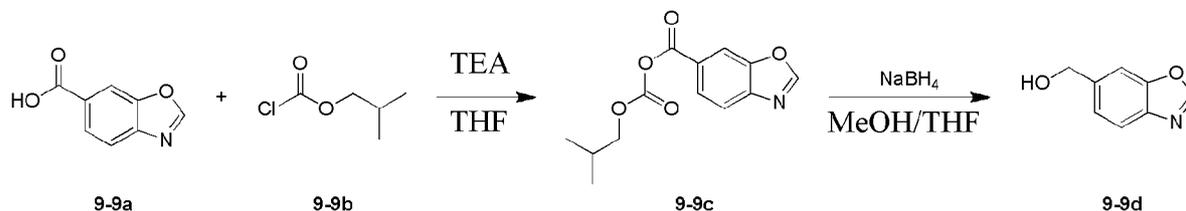


трет-Бутил-7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (8-8b). Смесь трет-бутил-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (8-8a, 100 мг, 306,53 мкмоль, 1 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (72 мг, 613,07 мкмоль, 38,91 мкл, 2 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,71 мг, 15,33 мкмоль, 0,05 экв.) в DMA (2 мл) дегазировали и продували с помощью N<sub>2</sub> 3 раза и затем смесь перемешивали при 160°C в течение 0,25 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что реакция была завершена, и образовалось одно новое пятно. Смесь добавляли в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью MTBE (60 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением 8-8b в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,50-7,38 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,54-4,32 (m, 2H), 3,71 (br d, J=6,8 Гц, 2H), 2,98 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 1,80 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H).

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-7-карбонитрил (8-8c). В раствор трет-бутил-7-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (8-8b, 250 мг, 917,97 мкмоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,43 г, 12,51 ммоль, 925,93 мкл, 13,6 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный

эфир:этилацетат=5:1) показывали, что образовалось одно новое пятно и 8-8b было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 8-8c в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 1,92 (br t, J=5,0 Гц, 2H).

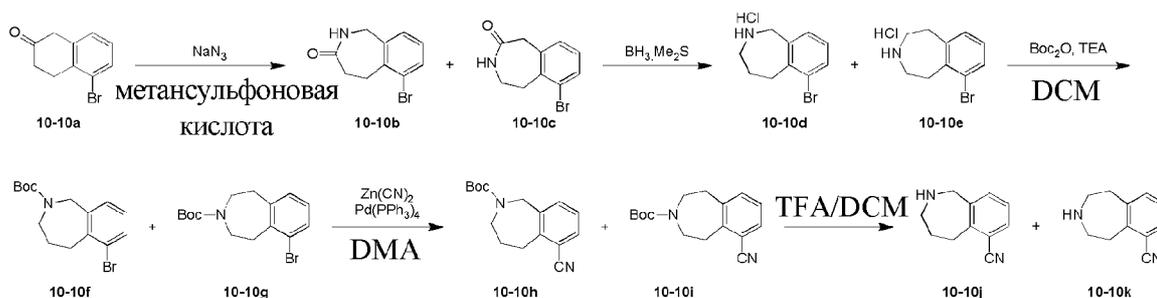
Синтез примера 75-промежуточного соединения



Бензо[d]оксазол-6-карбоксильный (изобутилкарбонный) ангидрид (9-9c). К перемешиваемому раствору бензо[d]оксазол-6-карбоновой кислоты (9-9a, 250 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли TEA (465,23 мг, 4,60 ммоль, 639,93 мкл, 3 экв.) и изобутилкарбонхлоридат (9-9b, 313,96 мг, 2,30 ммоль, 301,88 мкл, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Одну каплю реакционной смеси гасили с помощью MeOH, и с помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=0:1) показывали, что 9-9a было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Смесь 9-9c в THF получали в виде белого масла.

Бензо[d]оксазол-6-илметанол (9-9d). В раствор изобутоксикарбонилбензо[d]оксазол-6-карбоксильного (изобутилкарбонного) ангидрида (9-9c, 400 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (114,96 мг, 3,04 ммоль, 2 экв.) и MeOH (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показали, что 9-9c было полностью израсходовано, и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (5 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и MeOH. Остаточный слой воды экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл \* 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением 9-9d в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,8 Гц, 2H).

Синтез примера 78 и 79-промежуточного соединения



6-Бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-3(2H)-он (10-10b) и 6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-2(3H)-он (10-10c). В раствор 5-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (10-10a, 1 г, 4,44 ммоль, 1 экв.) в метансульфоновой кислоте (8 мл) медленно добавляли азид натрия (317,71 мг, 4,89 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показали, что была обнаружена требуемая масса, и 10-10a было полностью израсходовано. В смесь добавляли NaOH (водн. 4 М) до pH=9-10. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 10-10c и 10-10b в виде белого твердого вещества.

6-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин (10-10d) и 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин (10-10e). В раствор 6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-3(2H)-она (10-10b) и 6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-2(3H)-она (10-10c, 800 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в DME (20 мл) добавляли  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (10 М, 666,40 мкл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показали, что исходные материалы были израсходованы, и была обнаружена требуемая масса. Смесь гасили с помощью MeOH (100 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в хлориде водорода в растворе метанола (HCl, 1,25 М в метаноле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением смеси соединения 10-10d и 10-10e в виде белого твердого вещества.

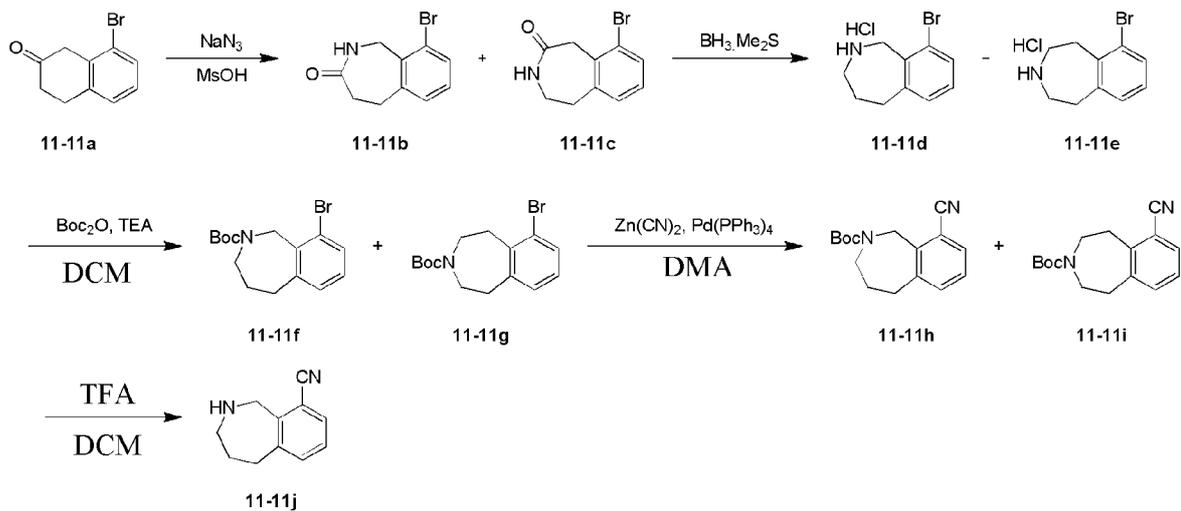
трет-Бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (10-10f) и трет-бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (10-10g). В раствор 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепина (10-10d) и 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (10-10e, 800 мг, 3,05 ммоль, 1 экв., HCl) в DCM (8 мл) добавляли TEA (1,54 г, 15,23 ммоль, 2,12 мл, 5 экв.) и (Boc)<sub>2</sub>O (731,44 мг, 3,35 ммоль, 769,94 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показали, что была обнаружена требуемая масса, и 10-10d и 10-10e были полностью израсходованы. DCM (20 мл) и раствор лимонной кислоты (10%, 10 мл) добавляли в реакционную смесь. Смесь экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 20:1 до 10:1) с получением смеси 10-10f и 10-10g в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  7,52-7,39 (m,

1H), 7,17-7,03 (m, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 1H), 3,79-3,50 (m, 3H), 3,20 (br d, J=4,8 Гц, 2H), 2,94 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 1,77 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 1,50-1,37 (m, 9H).

трет-Бутил-6-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-карбоксилат (10-10h) и трет-бутил-6-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (10-10i). В раствор трет-бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-карбоксилата (10-10f) и трет-бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (10-10g, 211 мг, 646,79 мкмоль, 1 экв.) в DMA (1,5 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (151,90 мг, 1,29 ммоль, 82,11 мкл, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37,37 мг, 32,34 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 160°C в течение 0,25 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показывали, что образовалось одно новое пятно, и 10-10f и 10-10g были полностью израсходованы. В реакционную смесь добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (60 мл), органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 10-10h и 10-10i в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,52 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 1H), 3,73 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 3,61 (br d, J=5,0 Гц, 2H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 1,84 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 1,48 (s, 5H), 1,39 (s, 4H).

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-6-карбонитрил (10-10j) и 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-6-карбонитрил (10-10k). В раствор трет-бутил-6-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[c]азепин-2(3H)-карбоксилата (10-10h) и трет-бутил-6-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (10-10i, 170 мг, 624,22 мкмоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (462,00 мг, 4,05 ммоль, 0,3 мл, 6,49 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что образовалось одно новое пятно, и 10-10h и 10-10i были полностью израсходованы. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (5 мл). Затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавляли в смесь до pH=9 и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 10-10j и 10-10k в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,55-7,44 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,37-3,19 (m, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,91 (br s, 2H).

Синтез примера 80-промежуточного соединения



9-Бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-3(2H)-он (11-11b) и 9-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[д]азепин-2(3H)-он (11-11c). В раствор 8-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (11-11a, 1 г, 4,44 ммоль, 1 экв.) в MsOH (5 мл) медленно добавляли NaN<sub>3</sub> (346,59 мг, 5,33 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. С помощью LCMS показали, что 11-11a было полностью израсходовано, и была обнаружена требуемая масса. Водный раствор NaOH (4 М, 20 мл) добавляли в смесь по каплям, и образовывались белые твердые вещества. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали водой (10 мл \* 3). Смесь 11-11b и 11-11c получали в виде белого твердого вещества.

9-Бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин (11-11d) и 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[д]азепин (11-11e). В раствор смеси 9-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-3(2H)-она и 9-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[д]азепин-2(3H)-она (11-11b и 11-11b, 1,2 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл) добавляли ВНЗ-Ме2S (10 М, 499,80 мкл, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью LCMS показали, что был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (100 мл) и затем перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли смесью HCl/MeOH (5 мл), затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением смеси 11-11d и 11-11e в виде белого твердого вещества, продукты применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

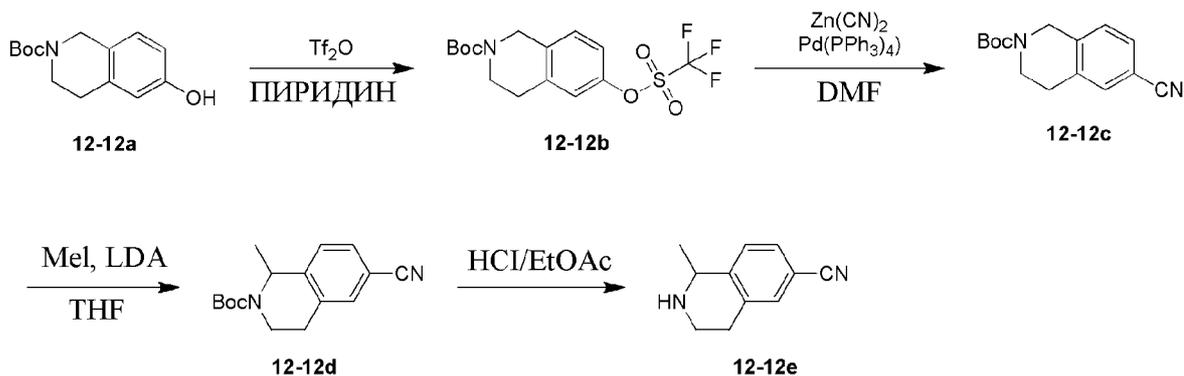
трет-Бутил-9-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (11-11f) и трет-бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[д]азепин-3(2H)-карбоксилат (11-11g). В раствор смеси 9-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепина и 6-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[д]азепина (11-11d и 11-11e, 1,13 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TEA (1,52 г, 14,99 ммоль, 2,09 мл, 3 экв.) и Boc<sub>2</sub>O (1,20 г, 5,50 ммоль, 1,26 мл, 1,1 экв.) по каплям. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 11-d и 11-e были израсходованы полностью, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (30

мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением смеси 11-11f и 11-11g в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,36-7,49 (m, 1 H), 7,03-7,11 (m, 1 H), 6,98 (td, J=7,6, 5,8 Гц, 1 H), 4,72 (br s, 1 H), 3,68 (br s, 1 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,12-3,25 (m, 1 H), 2,84-3,02 (m, 2 H), 1,88 (br s, 1 H), 1,38-1,50 (m, 9 H).

трет-Бутил-9-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (11-11h) и трет-бутил-6-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилат (11-11i). В раствор смеси трет-бутил-9-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата и трет-бутил-6-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (11-11f и 11-11g, 200 мг, 613,07 мкмоль, 1 экв.) в DMA (1 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (143,98 мг, 1,23 ммоль, 77,83 мкл, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35,42 мг, 30,65 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 160°C в течение 15 мин в атмосфере N<sub>2</sub>. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1, I<sub>2</sub>) показывали, что 11-11f было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с требуемой массой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \* 3) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу гасили с помощью NaClO (5 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением смеси 11-11h и 11-11i в виде бесцветного масла. Затем смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 200 \* 40 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 50%-70%, 8 мин) с получением 11-11h в виде бесцветной смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,49 (dd, J=7,8, 1,0 Гц, 1 H), 7,39 (br d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,74 (br s, 2 H), 2,94-3,02 (m, 2 H), 1,77-1,90 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

2,3,4,5-Тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-9-карбонитрил (11-11j). Раствор трет-бутил-9-циано-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (11-11h, 60 мг, 220,31 мкмоль, 1 экв.) в TFA (0,1 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=5:1) показывали, что 11-11h было израсходовано полностью, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 11-11j в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 4,50 (br s, 2 H), 4,32 (br s, 1 H), 3,44 (br s, 1 H), 2,98-3,17 (m, 2 H), 1,85 (br s, 2 H).

Синтез примера 83 и 84-промежуточного соединения



трет-Бутил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (12-12b). В раствор трет-бутил-6-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (12-12a, 700 мг, 2,81 ммоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли Tf<sub>2</sub>O (871,41 мг, 3,09 ммоль, 509,60 мкл, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что исходный материал был полностью израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления пиридина. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 4:1 до 1:1) с получением 12-12b в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,23-7,15 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,66 (br t, J=5,6 Гц, 2H), 2,87 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

трет-Бутил-6-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (12-12c). В раствор трет-бутил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (12-12b, 900 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (554,25 мг, 4,72 ммоль, 299,60 мкл, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (272,70 мг, 235,99 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. С помощью TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показывали, что 12-12b было полностью израсходовано. Смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (40 мл \* 2). Смесь экстрагировали с помощью MTBE (40 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл \* 3), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Осадок на фильтре гасили с помощью NaClO (водн.) (50 мл). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат=от 5:1 до 2:1) с получением 12-12, которое было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,45-7,45 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,67 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 2,87 (br t, J=5,7 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

трет-Бутил-6-циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (12-12d). В раствор трет-бутил-6-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (12-12c, 150 мг, 580,69 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли MeI (82,42 мг, 580,69 мкмоль, 36,15 мкл, 1 экв.) и LDA (2 M, 319,38 мкл, 1,1 экв.) при -65°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) показала, что 12-12c было полностью израсходовано. Смесь гасили с помощью NH<sub>4</sub>Cl (25 мл). Водную фазу

экстрагировали этилацетатом (30 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 12-12d в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,50-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,49-5,01 (m, 1H), 4,40-3,95 (m, 1H), 3,38-3,04 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 3H).

1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил (12-12e). В раствор трет-бутил-6-циано-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (12-12d, 135 мг, 495,70 мкмоль, 1 экв.) в смеси HCl/этилацетат (4 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. С помощью LCMS показывали, что реагирующее вещество было полностью израсходовано и была обнаружена требуемая масса. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 12-12e в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,52-7,52 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,31-7,31 (m, 1H), 7,30 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 4,66 (ddd, J=3,0, 4,4, 6,0 Гц, 1H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,89 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

### Часть III. Биологические примеры

Биологические данные, приведенные в таблице 2 для соединений, стереохимия которых отмечена как произвольно назначенная в соединениях примера, могут быть ассоциированы с подходящим примером соединения посредством ссылки на соответствующие данные <sup>1</sup>H ЯМР. Таким образом, возможно, что соединение, ассоциированное с данным <sup>1</sup>H ЯМР и набором биологических данных, будет обладать такой же абсолютной стереохимией или другой абсолютной стереохимией, чем соединение, стереохимия которого отмечена как произвольно назначенная в соединениях примера. Биологические данные также приведены в таблице 3.

### Биологические анализы: клеточные анализы GLP-1R

#### Клеточный анализ GLP-1R 1

Агонистическую активность, опосредованную GLP-1R, определяли с применением клеточной линии cAMP Hunter CHO-K1 GLP1R Gs (DiscoverX, кат. № 95-0062C2), стабильных клеточных линий, полученных из CHO-K1, естественно сверхэкспрессирующих Gs-связанный человеческий GLP-1R дикого типа (номер доступа: NM\_002062.3). Агонизм GLP-1R в данной клеточной линии определяли посредством измерения уровней клеточного cAMP с применением набора для анализа HitHunter cAMP (кат. № 90-0075SM2), гомогенного конкурентного иммунного анализа с усилением сигнала на основе технологии комплементации фрагмента фермента (EFC). В данной системе клеточный cAMP конкурирует с экзогенным меченым cAMP (ED-cAMP) за связывание с антителом против cAMP. В условиях высокого уровня клеточного cAMP (агонизм GLP-1R) ED-cAMP может дополнять неактивный ферментный реагент (EA) с образованием активного ферментативного комплекса, который опосредует

люминесцентный сигнал при добавлении реагентов-субстратов. Люминесцентный сигнал непосредственно пропорциональный количеству клеточного cAMP.

Для испытания соединения клетки высевали в общем объеме 20  $\mu$ л в 384-луночные микропланшеты с белыми стенками и инкубировали при 37°C перед испытанием соединения. Перед добавлением соединения среду культуры клеток удаляли посредством аспирации и заменяли 15  $\mu$ л буфера для реагентов (2:1 HBSS/10 mM HEPES: реагент cAMP XS+ Ab). Соединения растворяли в DMSO и серийно разбавляли (3-кратно) перед конечным разбавлением до 4X в буфере для анализа. Образцы (5  $\mu$ л) добавляли к клеткам и инкубировали при 37°C в течение 30-60 мин перед 1-часовой инкубацией с 20  $\mu$ л реагента для лизиса cAMP XS+ ED/CL и 3-часовой инкубацией с 20  $\mu$ л реагента cAMP XS+ EA при комнатной температуре. Микропланшеты считывали на приборе PerkinElmer Envision. Активность соединения анализировали с применением пакета для анализа данных CBIS (ChemInnovation). Процентную активность рассчитывали на основе повторных анализов и нормализовали относительно положительного контроля эксендина-4, пептидного агониста GLP-1R, с применением следующей формулы:

$$\% \text{ активности} = 100\% * \frac{\text{среднее RLU тестируемого образца} - \text{среднее RLU контрольного носителя}}{\text{среднее RLU максимального контроля} - \text{среднее RLU контрольного носителя}}$$

Эффективную концентрацию соединения, приводящую к 50% ответу (EC<sub>50</sub>), определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривых доза-ответ.

#### Клеточный анализ GLP-1R 2

Стабильные клеточные линии, экспрессирующие высокую и низкую поверхностную экспрессию GLP-1R, были созданы в клетках CHO-K1, трансфицированных (Fugene 6) пуромицин-селективной ДНК-плазмидой, кодирующей рецептор GLP-1R человека (номер доступа: NM\_002062.5) под контролем промотора EF1A. Трансфицированные клетки высевали в 24-луночные планшеты (9000 клеток/лунку), содержащие полную среду, и инкубировали в увлажненном инкубаторе при 37°C с 5% диоксидом углерода. После инкубации в течение ночи среду заменяли полной средой с добавлением пуромицина (6  $\mu$ г/мл) и обновляли каждые 2-3 дня для отбора стабильно трансфицированных клеток. Отдельные пулы выбранных клеток были расширены перед анализом на восприимчивость к контрольному пептиду GLP-1 с применением анализа TR-FRET для обнаружения cAMP (анализ LANCE Ultra cAMP, Perkin Elmer). Вкратце, клетки собирали в растворе Версена, высевали в 384-луночные планшеты (1000 клеток/лунку) и объединяли с серийно разбавленным контрольным пептидом GLP-1R (10 нл) с применением акустического дозатора (ECHO). Планшеты инкубировали в течение 30 минут при 25°C перед добавлением индикатора EU-cAMP (5  $\mu$ л) и реагентов Ulight-anti-cAMP (5  $\mu$ л) в каждую лунку, с последующей 15 минутной инкубацией при 25°C. Сигнал TR-FRET определяли с применением планшет-ридера EnVision Multimode (возбуждение=320 нм; эмиссия=615 и 655 нм). Кривые доза-ответ применяли для получения значений EC<sub>50</sub> в качестве меры восприимчивости к

контрольному пептиду GLP-1R. Выбранные клеточные линии отслеживали на восприимчивость в течение нескольких пассажей для обеспечения стабильности. CHO-K1\_hGLP-1Rhigh\_clone16 и CHO-K1\_hGLP-1Rlow\_clone10 продемонстрировали стабильно высокую и низкую восприимчивость к контрольному пептиду GLP-1R соответственно, и были выбраны для дополнительного анализа с целью определения относительных уровней поверхностной экспрессии GLP-1R. Вкратце, экспрессию GLP-1R анализировали с помощью проточной цитометрии с применением меченного флуоресцеином пептидного флуоресцентного зонда эксендин-4 (FLEX). Клетки собирали в растворе Версена и промывали 3 раза с помощью PBS+0,5% BSA перед инкубацией с реагентом FLEX (10  $\mu$ M) в течение 2 часов при комнатной температуре. После инкубации клетки промывали 3 раза в PBS+0,5% BSA перед окончательным ресуспендированием в PBS перед анализом посредством проточной цитометрии для измерения средней интенсивности флуоресценции FLEX (MFI) в качестве меры экспрессии GLP-1R на поверхности клеток. Обе клеточные линии продемонстрировали более высокие значения MFI относительно контрольных клеток CHO-K1, что подтверждает поверхностную экспрессию GLP-1R. Клетки CHO-K1\_hGLP-1Rhigh\_clone16 продемонстрировали в значительной степени более высокие уровни MFI относительно клеток CHO-K1\_hGLP-1Rlow\_clone10.

Для испытания соединения в клеточных линиях CHO-K1\_hGLP-1Rlow\_clone10 клетки высевали в 384-луночные планшеты (1000 клеток/луночка). Испытуемые соединения серийно разбавляли в DMSO (10-точечное, 3-кратное разбавление), добавляли в лунки с применением дозатора ECHO (10 нл/луночку), и планшеты центрифугировали в течение 1 мин и встряхивали в течение 2 мин при комнатной температуре перед 30-минутной инкубацией при 25°C. После инкубации в каждую лунку добавляли реагенты Eu-cAMP (5  $\mu$ л) и Ulight-anti-cAMP (5  $\mu$ L) с последующим центрифугированием в течение 1 минуты, встряхиванием в течение 2 минут при комнатной температуре и конечной инкубацией планшетов при 25°C в течение 15 минут. Планшеты считывали с применением микропланшет-ридера EnVision (возбуждение=320 нм; эмиссия= 615 и 655 нм). Кривые доза-ответ были получены из дублированных лунок на основе процента активации, рассчитанного относительно контрольного пептидного агониста GLP-1, который проводили параллельно. Значения EC<sub>50</sub> определяли путем подгонки процента активации в зависимости от концентрации соединения с применением уравнения Хилла (XLfit).

Значения EC<sub>50</sub> иллюстративных соединений приведены в таблице 2 ниже. Испытуемые соединения представляли собой образцы соединений, полученные в соответствии с процедурами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, как указано в примерах.

Таблица 2

Пример	Клеточный анализ GLP-1R 1
	EC <sub>50</sub> (нМ)
1	42,4766
2	>500
3	9,0482
4	4,5811
5	314,5440
6-P1	247,7990
6-P2	>500
7-P1	5,1930
7-P2	>500
8-P1	>500
8-P2	82,1334
9	0,4763
9-P1	0,1711
9-P2	0,4944
10	13,8570
11	0,2570
12	124,2030
13	0,7883
14	0,2464
15	0,3110
16	9,2446
17	23,0351
18	>500
19	41,2107
20-P1	>500
20-P2	165,9770
21	2771,5300
22	3739,7100
23	>500
24	349,8670
25	>500
26-P1	>500
26-P2	>500

Пример	Клеточный анализ GLP-1R 1
	EC <sub>50</sub> (нМ)
27	232,1730
28	>500
29	16,0620
30	16,2765
31	>500
32	>500
33	>500
34	333,2580
35	>500
36	36,4418
37	>500
38	>500
39	420,1650
40	3,2834
41	>500
42	3,8409
43	>500
44	82,1240
45	21,6840
46	>500
47	>500
48	>500
49	>500
50	201,9930
51	348,4290
52	>500
53	7,6961
54	>500
55	42,3136
56	>500
57	>500
58	0,2209
59	227,8400

Пример	Клеточный анализ GLP-1R 1
	EC <sub>50</sub> (нМ)
60	8,1796
61	>500
62	0,8596
63	54,4615
64	>500
65	0,9980
66	134,9190
67	0,8490
68	2,0308
69	0,3942
70	1,1933
71	15,7311
72	4,5952
73	1,4256
74	141,1320
75	2,1698
76	>500
77	116,8190
78	56,1565
79	206,3010
80	37,9167
81	207,2120
82	2,7770
83	228,5850
84	101,9590
85	6,1125
86	75,3321
87	>500
88	238,9240
89	76,2200
90	>500
91	17,3403
92	8,3505

Пример	Клеточный анализ GLP-1R 1
	EC <sub>50</sub> (нМ)
93	>500
94	152,2000
95	46,6359
96	78,1358
97	18,6243
98	0,5565
99	2070,8200
100	245,9230
101	28,7376
102	3,9378
103	5,5395
104-P1	4,9077
104-P2	8,1220
105	>500
106	>500
107	1,0667
108	4,1550
109	3,6529
110	0,2127
111	36,8282
112	1,2433
113	0,1759
114	5,1062
115	8,0039
116	4,2736
117	5,9332
118	185,1150
119	0,5520
120	43,5472
121-P1	0,0329
121-P2	0,0386
122	2,2360
123	1,0683

Пример	Клеточный анализ GLP-1R 1	
	EC <sub>50</sub> (нМ)	
124	22,8934	
125	0,0329	
126-P1	0,1735	
126-P2	0,3733	
127	1,0945	
128	0,2460	
129	2,5989	
130	0,9663	
131	1,7113	
132	33,9907	
133	10,6135	
134	0,2221	
135	4,8781	
136	108,5688	
137	0,0514	
138	0,1076	
139	2,6544	
140-P1	0,5710	
140-P2	0,1697	
142	0,008333	

Значения EC<sub>50</sub> других иллюстративных соединений приведены в таблице 3 ниже. Испытуемые соединения представляли собой образцы соединений, полученные в соответствии с процедурами, аналогичными тем, что описаны в разделе «Синтетические примеры». Стереохимическую информацию присваивали произвольно; молекулы, для которых не приведено стереохимическое обозначение, были получены в виде смеси стереоизомеров и были испытаны как смесь стереоизомеров.

Таблица 3

Номер соед.	Клеточный анализ GLP-1R 1		Клеточный анализ GLP-1R 2	
	EC <sub>50</sub> (нМ)		EC <sub>50</sub> (нМ)	
143	>500			
144	>500			
145	>500			
146-P1	>500			
146-P2	7,0213			

Номер соед.	Клеточный анализ GLP-1R 1 EC50 (нМ)	Клеточный анализ GLP-1R 2 EC50 (нМ)
147	>500	
148	>500	
149	>500	
150	0,9005	
151-P1	260,5866	
151-P2	>500	
152	>500	
153	>500	
154	>500	
155	>500	
156	87,10	
157	>500	
158	>500	
159	>500	
160	>500	
161	304,0332	
162	>500	
163-P1	0,2660	
163-P2	0,4143	
164	0,0254	
165	0,0254	
166	59,3678	
167	265,6519	
168	17,4381	
169		1,1367
170		120
171		1408,3473
172		119,2906
173		13,1687
174		63,4305
175		14,5175

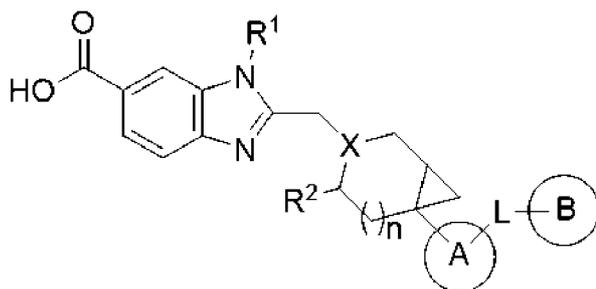
<b>Номер соед.</b>	<b>Клеточный анализ GLP-1R 1 EC50 (нМ)</b>	<b>Клеточный анализ GLP-1R 2 EC50 (нМ)</b>
176		1590,2583
177		6,7255
178		7,5565
179		36,6042
180		214,5258
181		22,7706
182		33,9147
183		>10000
184-P1	0,2661	
184-P2	0,4143	
185-P1		1,6908
185-P2		18,0631
186-P1		645,8092
186-P2		>10000
187		13,1687

Все публикации, включая патенты, заявки на патенты и научные статьи, указанные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, включая патент, заявку на патент или научную статью, была конкретно и по отдельности указана для включения посредством ссылки.

Хотя вышеуказанное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, специалистам в данной области техники очевидно, что определенные незначительные изменения и модификации будут реализованы с учетом вышесказанного. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (V),



(V),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N или CH;

n равняется 0 или 1;

$R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкилен- $R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен  $C_1-C_6$ алкилом;

$R^2$  представляет собой водород, оксо или  $C_1-C_6$  алкил;

кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3-C_6$ циклоалкилом или  $C_1-C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH;

L представляет собой связь, -O-,  $C_1-C_6$ алкилен, \*-O- $C_1-C_6$ алкилен-\*\*, \*- $C_1-C_6$ алкилен-O-\*\* или \*-NR<sup>6</sup>- $C_1-C_6$ алкилен-\*\*, где

\* означает точку присоединения к кольцу A, и \*\* означает точку присоединения к кольцу B,

если L представляет собой \*-O- $C_1-C_6$ алкилен-\*\*, то  $C_1-C_6$ алкилен является необязательно замещенным с помощью  $R^L$ , при этом

каждый  $R^L$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ алкил или галоген, или

два  $R^L$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

если L представляет собой  $C_1-C_6$ алкилен, то  $C_1-C_6$ алкилен является необязательно замещенным с помощью  $R^{L1}$ , при этом

каждый  $R^{L1}$  независимо представляет собой галоген, OH или  $C_1-C_6$ алкил; или

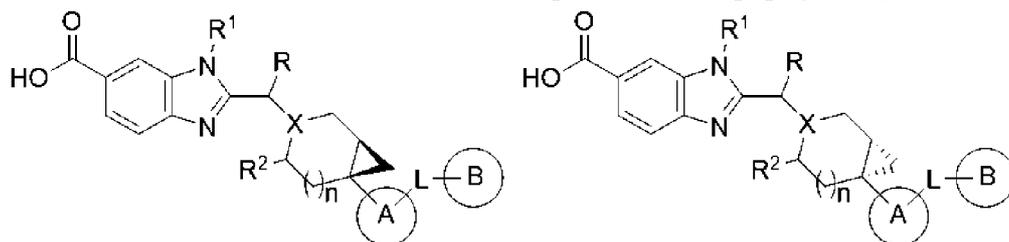
два  $R^L$ , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и

$R^6$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ алкил; и

кольцо B представляет собой  $C_3-C_{10}$ циклоалкил,  $C_6-C_{14}$ арил, 4-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

2. Соединение по п. 1, где соединение представлено формулой (Va) или (Vb),



(Va), (Vb),

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>5</sup> представляет собой , каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>5</sup> представляет собой .

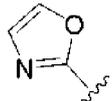
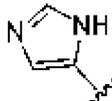
7. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

8. Соединение по любому из пп. 1-3 или п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

9. Соединение по любому из пп. 1-3 или пп. 7-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой ,

или , каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

10. Соединение по любому из пп. 1-3 или пп. 7-9 или его фармацевтически

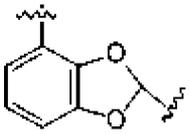
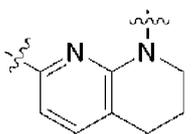
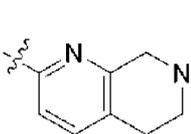
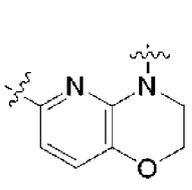
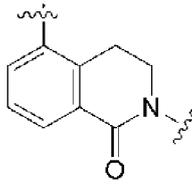
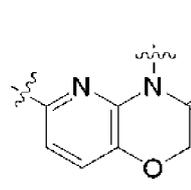
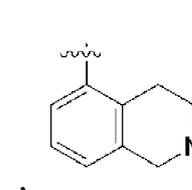
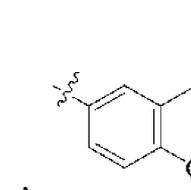
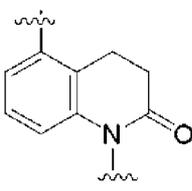
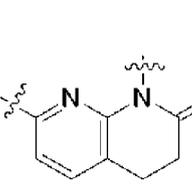
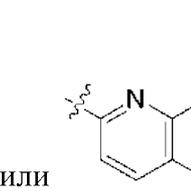
приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  или , каждый из которых необязательно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкилом.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1.

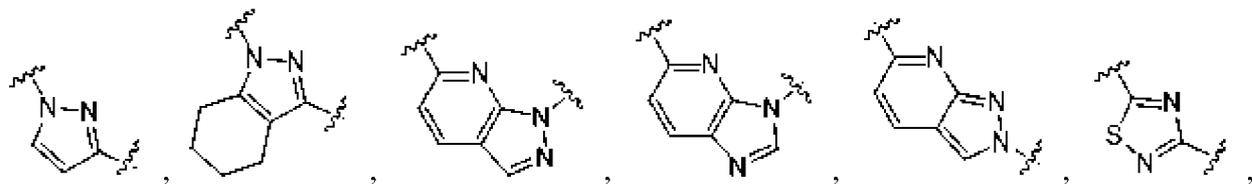
13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

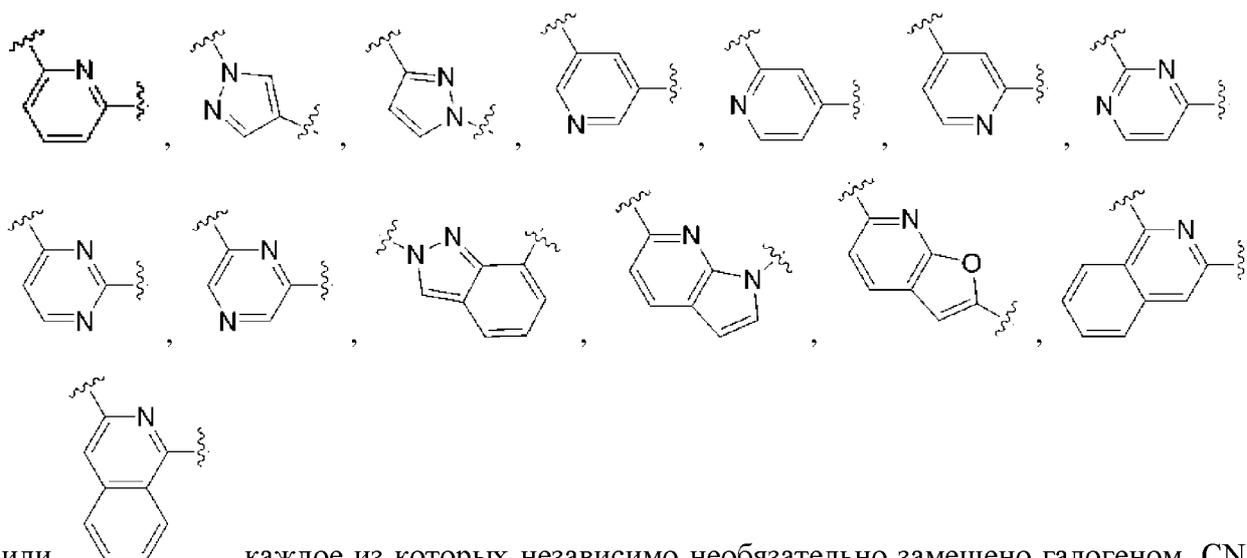
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль,

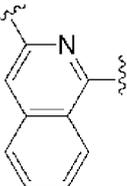
где кольцо А представляет собой , , , , , , , , ,  или , каждое из которых необязательно замещено галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

16. Соединение по любому из пп. 1-12 или п. 15, где кольцо А представляет собой

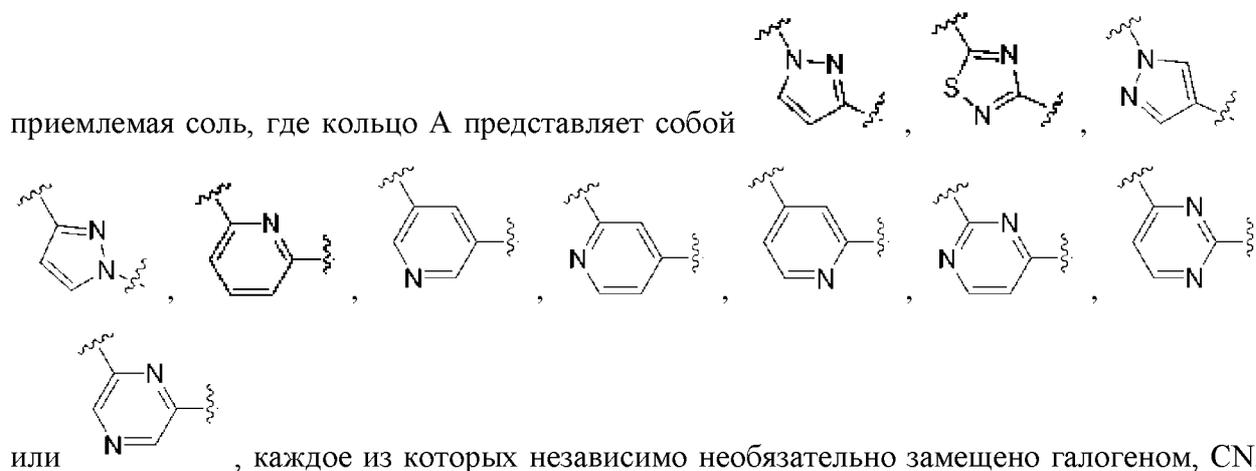




или , каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

17. Соединение по любому из пп. 1-12 или п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

18. Соединение по любому из пп. 1-12, п. 15 или п. 17 или его фармацевтически



19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь.

20. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -O-.

21. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>.

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой C<sub>2</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>.

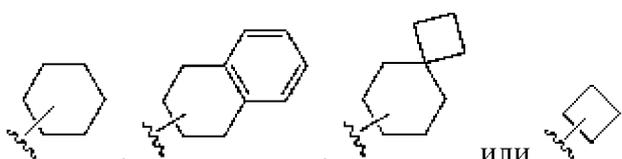
23. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, необязательно замещенный с помощью R<sup>L</sup>.

24. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-\*\*.

25. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-NR<sup>6</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо В представляет собой , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

28. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

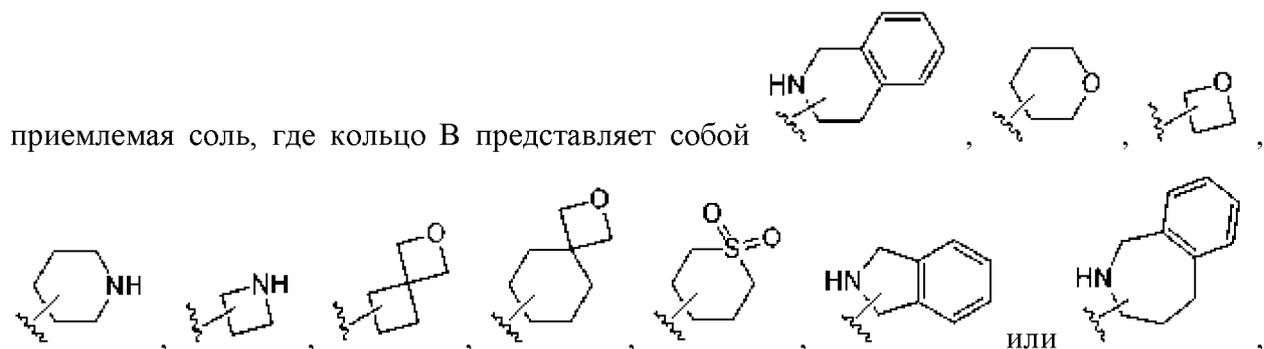
29. Соединение по любому из пп. 1-25 или п. 28 или его фармацевтически

приемлемая соль, где кольцо В представляет собой , каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

30. Соединение по любому из пп. 1-25 или п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой фенил, замещенный одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и CN.

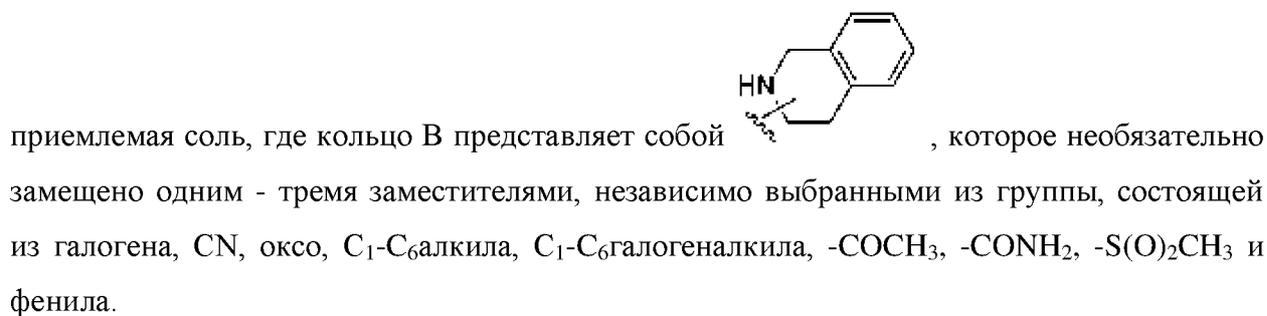
31. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 4-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

32. Соединение по любому из пп. 1-25 или п. 31 или его фармацевтически



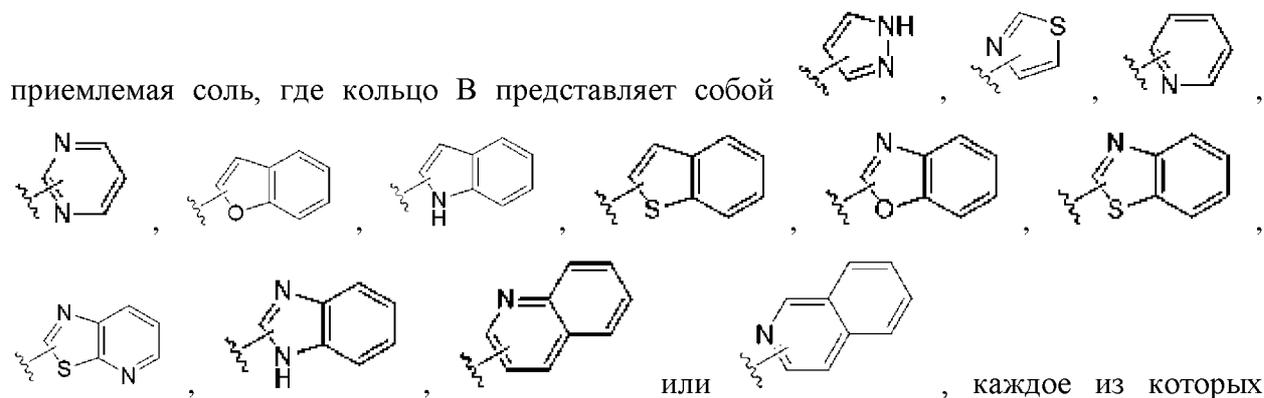
каждое из которых независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

33. Соединение по любому из пп. 1-25 или пп. 31-32 или его фармацевтически



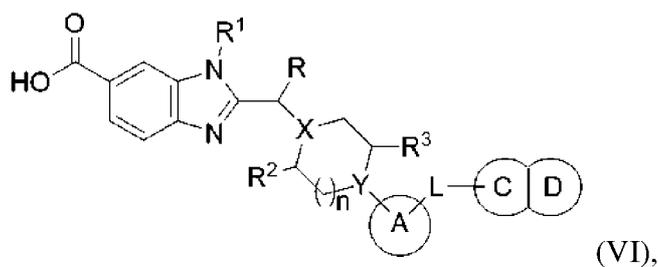
34. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

35. Соединение по любому из пп. 1-25 или п. 34 или его фармацевтически



независимо необязательно замещено одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

36. Соединение формулы (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или CH;

n равняется 0 или 1;

R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, оксо или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

кольцо A представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых независимо необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH;

L представляет собой связь, -O-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, \*-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-\*\* или \*-NR<sup>6</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, где

\* означает точку присоединения к кольцу A, и \*\* означает точку присоединения к



если L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, то C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен является необязательно замещенным с помощью R<sup>L</sup>, при этом

каждый R<sup>L</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген; или

два R<sup>L</sup>, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

если L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, то C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен является необязательно замещенным с помощью R<sup>L1</sup>, при этом

каждый R<sup>L1</sup> независимо представляет собой галоген, OH или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил; или

два R<sup>L1</sup>, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и

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

и



представляет собой сочлененную бициклическую кольцевую систему, содержащую сочлененные кольца, кольцо C и кольцо D, где

кольцо C представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил;

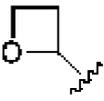
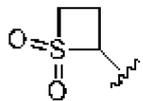
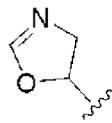
и

кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>6</sub>арил или 6-членный гетероарил;  
при этом кольцо С и кольцо D необязательно замещены одним - тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и фенила.

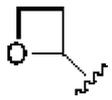
37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>.

38. Соединение по п. 36 или п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 3-6-членный гетероциклид, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

39. Соединение по любому из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R<sup>5</sup> представляет собой , , или , каждый из которых независимо необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

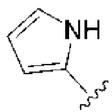
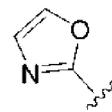
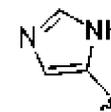
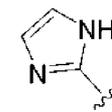
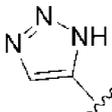
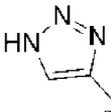
40. Соединение по любому из пп. 36-39 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R<sup>5</sup> представляет собой .

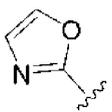
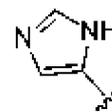
41. Соединение по п. 36 или п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

42. Соединение по любому из пп. 36-37 или п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

43. Соединение по любому из пп. 36-37 или пп. 41-42 или его фармацевтически

приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой , , , ,  или , каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

44. Соединение по любому из пп. 36-37 или пп. 41-43 или его фармацевтически

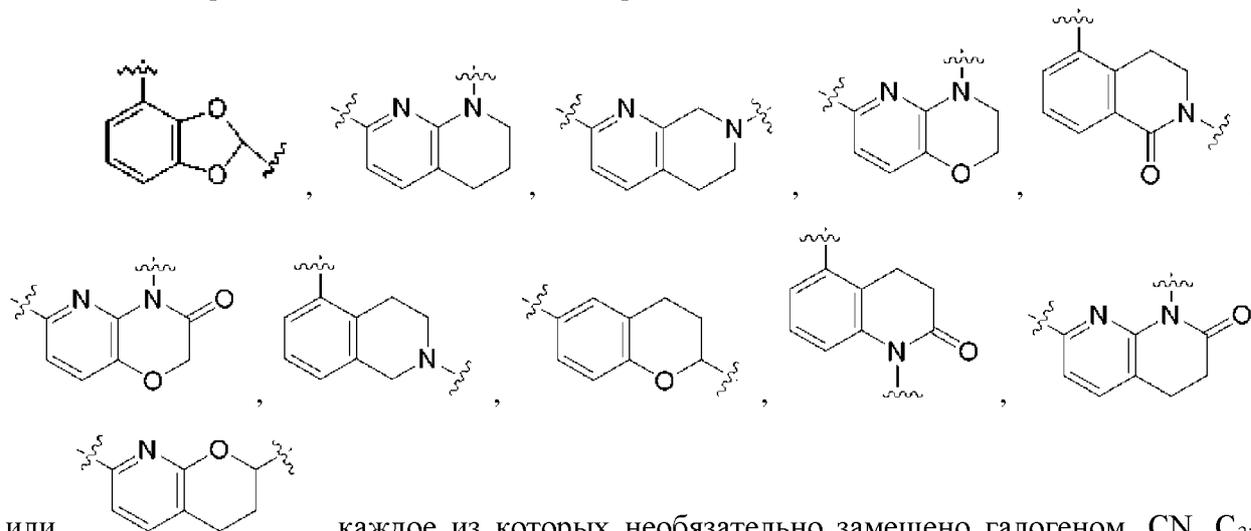
приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой  или , каждый из которых необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом.

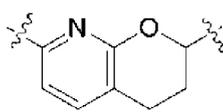
45. Соединение по любому из пп. 36-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

46. Соединение по любому из пп. 36-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равняется 1.

47. Соединение по любому из пп. 36-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

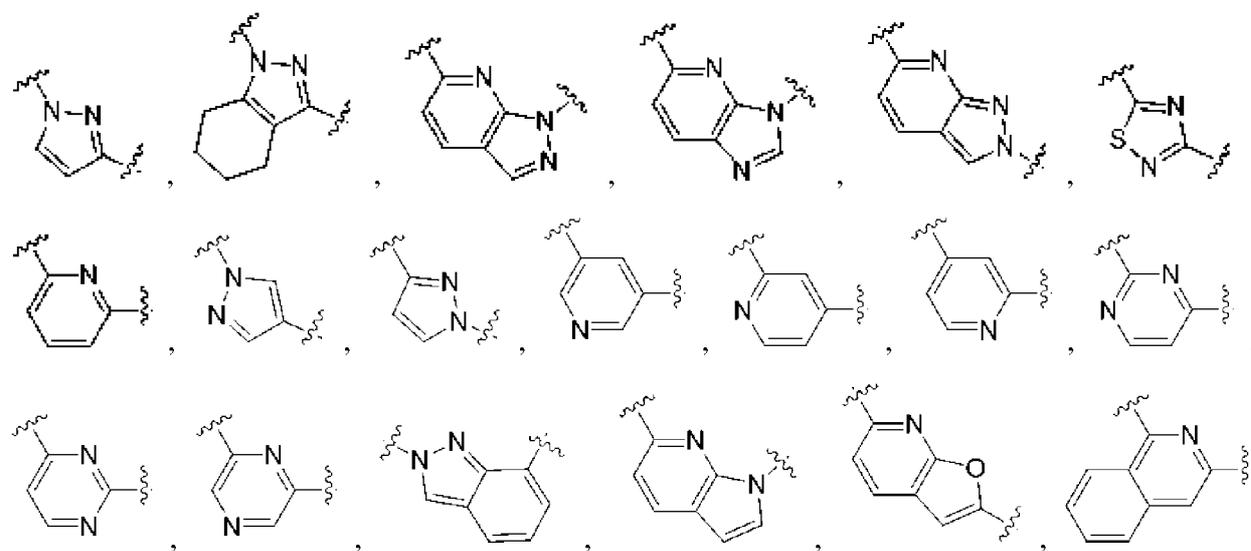
48. Соединение по любому из пп. 36-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой кольцо А представляет собой

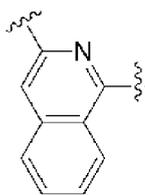


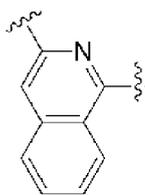
или , каждое из которых необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

49. Соединение по любому из пп. 36-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

50. Соединение по любому из пп. 36-46 или п. 49, где кольцо А представляет собой

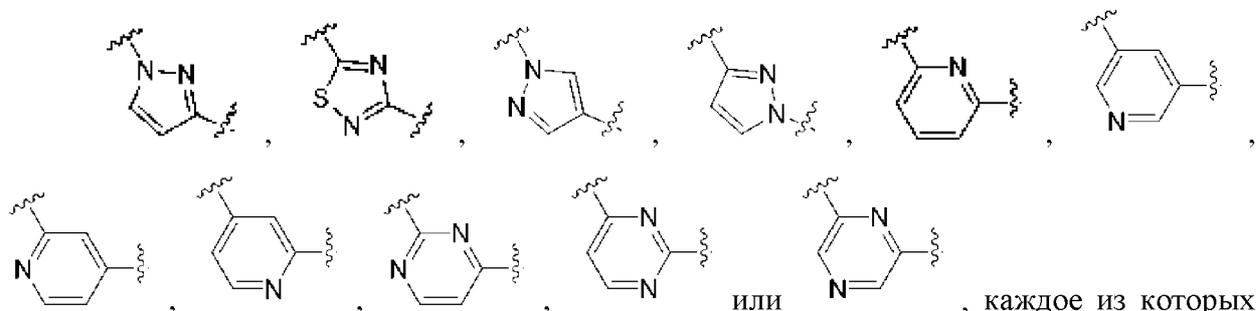




или , каждое из которых независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

51. Соединение по любому из пп. 36-46 или п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

52. Соединение по любому из пп. 36-46, п. 49 или п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой



независимо необязательно замещено галогеном, CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным с помощью галогена или OH.

53. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой связь.

54. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой -O-.

55. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой C<sub>2</sub>алкилен, необязательно замещенный с помощью R<sup>L1</sup>.

57. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*, необязательно замещенный с помощью R<sup>L</sup>.

58. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-O-\*\*.

59. Соединение по любому из пп. 36-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой \*-NR<sup>6</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-\*\*.

60. Соединение по любому из пп. 36-59 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой C<sub>6</sub>арил.

61. Соединение по п. 60, где кольцо С представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

62. Соединение по п. 60, где кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероциклил.

63. Соединение по п. 60, где кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил.

64. Соединение по любому из пп. 36-59 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил.

65. Соединение по п. 64, где кольцо С представляет собой C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил.

66. Соединение по п. 64, где кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероциклил.

67. Соединение по п. 64, где кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил.

68. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений в таблице 1.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтический приемлемое вспомогательное вещество.

70. Способ лечения заболевания, опосредованного рецептором глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R), у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 69.

71. Способ по п. 70, где заболевание представляет собой заболевание печени.

72. Способ по п. 71, где заболевание печени представляет собой первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), холестаз, индуцированный лекарственным средством, внутрипеченочный холестаз беременных, холестаз, связанный с парентеральным питанием (PNAC), холестаз, связанный с чрезмерным развитием микрофлоры или сепсисом, аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), реакцию «трансплантат против хозяина», регенерацию печени после трансплантации, врожденный фиброз печени, холедохолитиаз, гранулематозную болезнь печени, внутри- или внепеченочное злокачественное новообразование, синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше, гемохроматоз или дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина.

73. Способ по п. 70, где заболевание представляет собой диабет.

74. Способ по п. 70, где заболевание представляет собой кардиометаболическое заболевание.

75. Способ по п. 70, где заболевание представляет собой ожирение.

76. Применение соединения по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного GLP-1R.

По доверенности