

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046435

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.03.14

(21) Номер заявки

202191432

(22) Дата подачи заявки

2019.11.19

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

## (54) АГОНИСТЫ GLP-1R И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2018/117047

(32) 2018.11.22

(33) CN

(43) 2021.10.14

(86) PCT/CN2019/119373

(87) WO 2020/103815 2020.05.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЦИЛУ РЕГОР ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.

(CN)

(72) Изобретатель:

Чжун Вэнэ (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

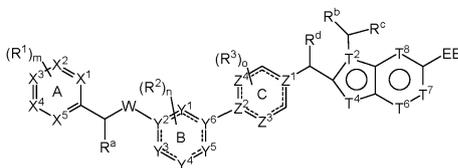
(56) WO-A1-2018109607

WO-A1-2018109607

WO-A2-2013090454

WO-A1-2011143365

(57) В изобретении предложены соединения структурной формулы (II-A) и содержащие их фармацевтические композиции. Также предложены способ лечения и применение указанных соединений и композиций для лечения заболевания, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, гипергликемию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).



(II-A)

B1

046435

046435

B1

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

Заявка на данное изобретение испрашивает преимущество приоритета на основании международной патентной заявки PCT/CN2018/117047, поданной 22 ноября 2018 г. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Уровень техники

Диабет представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения из-за его растущей распространенности и связанных с ним рисков для здоровья. Указанное заболевание характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови, вызванным нарушением выработки инсулина, действия инсулина или обоими указанными факторами. Известны две основные формы диабета: диабет 1 типа и 2 типа. Диабет 1 типа (СД1) развивается, когда иммунная система организма разрушает бета-клетки поджелудочной железы, единственные клетки в организме, которые вырабатывают гормон инсулин, регулирующий уровень глюкозы в крови. Для выживания людям с диабетом 1 типа необходимо вводить инсулин путем инъекции или с использованием помпы. Сахарный диабет 2 типа (в общем случае называемый СД2), как правило, начинается либо с инсулинорезистентности, либо при недостаточной выработке инсулина для поддержания приемлемого уровня глюкозы.

В настоящее время доступны разные фармакологические подходы для лечения гипергликемии, а, следовательно, и СД2 (Hampp et al., Use of Antidiabetic Drugs in the U.S., 2003-2012, Diabetes Care, 37:1367-1374, 2014). Они могут быть разделены на шесть основных классов, каждый из которых имеет отличный от других основной механизм действия.

Секретагоги инсулина, включая сульфонилмочевины (например, глипизид, глимепирид, глибурид), меглитиниды (например, натеглинид, репаглинид), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дугоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин) и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) (например, лираглутид, албиглутид, эксенатид, ликсисенатид, дилаглутид, семаглутид), повышают секрецию инсулина, воздействуя на бета-клетки поджелудочной железы. Сульфонилмочевины и меглитиниды имеют ограниченную эффективность и переносимость, вызывают набор массы тела и часто индуцируют гипогликемию. Ингибиторы DPP-IV имеют ограниченную эффективность. Доступные на рынке агонисты GLP-1R представляют собой пептиды, которые вводят путем подкожной инъекции. Лираглутид, кроме того, одобрен для лечения ожирения.

Как полагают, бигуаниды (например, метформин) действуют, главным образом, путем снижения выработки глюкозы в печени. Бигуаниды часто вызывают желудочно-кишечные расстройства и лактацидоз, что еще больше ограничивает их применение.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза) снижают всасывание глюкозы в кишечнике. Указанные агенты часто вызывают желудочно-кишечные расстройства.

Тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, росиглитазон) действуют на специфический рецептор (активируемый пролифераторами пероксисом рецептор-гамма) в печени, мышцах и жировых тканях. Они регулируют метаболизм липидов, усиливая впоследствии ответ в указанных тканях на действие инсулина. Частое применение указанных лекарственных средств может приводить к набору массы тела и может индуцировать отек и анемию.

Инсулин применяют в более тяжелых случаях, либо по отдельности, либо в комбинации с приведенными выше агентами, и его частое применение может также приводить к набору массы тела и сопряжено с риском гипогликемии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин) ингибируют обратное всасывание глюкозы в почках и тем самым снижают уровень глюкозы в крови. Указанный новый класс лекарственных средств может быть связан с кетоацидозом и инфекциями мочевыводящих путей.

Тем не менее указанные лекарственные средства, за исключением агонистов GLP-1R и ингибиторов SGLT2, имеют ограниченную эффективность и не решают самых важных проблем, снижение функции  $\beta$ -клеток и связанное с ним ожирение.

Ожирение представляет собой хроническое заболевание, которое широко распространено в современном обществе и связано с многочисленными медицинскими проблемами, включая гипертензию, гиперхолестеринемия и ишемическую болезнь сердца. Кроме того, оно тесно связано с СД2 и инсулинорезистентностью, причем последняя, в общем случае, сопровождается гиперинсулинемией, или гипергликемией, или обоими указанными состояниями. Кроме того, СД2 связан с повышенным от двух до четырех раз риском ишемической болезни сердца. В настоящее время единственным способом лечения, который устраняет ожирение с высокой эффективностью, является бариатрическая хирургия, но этот способ является дорогостоящим и рискованным. Фармакологическое вмешательство, в общем случае, является менее эффективным и связано с побочными эффектами.

Таким образом, существует потребность в более эффективном способе фармакологического вмешательства с меньшим числом побочных эффектов и удобным для проведения.

Хотя СД2 чаще всего связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью, другие заболевания, связанные с СД2, включают печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, ожирение, дис-

липидемию, гипертензию, гиперинсулинемию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

НАЖБП представляет собой проявление метаболического синдрома в печени и охватывает спектр состояний печени, включая стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз и, в конечном итоге, печеночно-клеточную карциному. НАЖБП и НАСГ рассматривают в качестве основных жировых заболеваний печени, так как они затрагивают самое большое число индивидуумов с повышенным уровнем липидов в печени. Тяжесть НАЖБП/НАСГ определяется наличием липидов, инфильтратом воспалительных клеток, баллонированием гепатоцитов и степенью фиброза. Несмотря на то, что не у всех индивидуумов стеатоз прогрессирует до НАСГ, у значительной их доли это происходит.

GLP-1 представляет собой гормон инкретинового ряда длиной 30 аминокислот, секретируемый L-клетками в кишечнике в ответ на употребление 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 доклинических экспериментах GLP-1 способствует поддержанию непрерывной активности бета-клеток благодаря стимуляции транскрипции генов, имеющих важное значение для глюкозозависимой секреции инсулина, и усилению неогенеза бета-клеток (Meier et al., *Biodrugs*. 17(2):93-102, 2013).

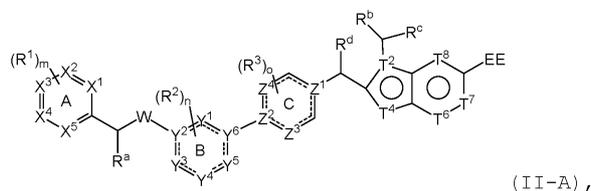
У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль, регулируя уровень глюкозы в крови после приема пищи путем стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина в поджелудочной железе, что приводит к повышенному всасыванию глюкозы в периферических органах. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению выброса глюкозы печенью. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и замедляет перистальтику тонкого кишечника, задерживая всасывание пищи. У людей с СД2 нормальное повышение уровня GLP-1 после приема пищи не происходит или понижено (Vilsboll et al., *Diabetes*. 50:609-613, 2001).

В Hoist (*Physiol. Rev.* 87:1409, 2007) и Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 8:728, 2012) описано, что агонисты рецептора GLP-1, такие как GLP-1, лираглутид и эксендин-4, обладают тремя основными видами фармакологической активности для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2 путем снижения уровня глюкозы натощак и после приема пищи (FPG и PPG): (i) повышение глюкозозависимой секреции инсулина (улучшение в первой и второй фазах), (ii) активность, подавляющая глюкагон, в условиях гипергликемии, (iii) задержка опорожнения желудка, которая приводит к замедленному всасыванию глюкозы, получаемой с пищей.

Сохраняется потребность в легко реализуемом способе предотвращения и/или лечения кардиометаболических и связанных с ними заболеваний.

#### Краткое описание изобретения

В первом варианте реализации в изобретении предложено соединение, представленное структурной формулой (II-A):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где ----- обозначает простую связь или двойную связь;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  независимо выбран из N и CH; причем не более чем два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  представляют собой N;

кольцо A не содержит 2 атома азота в кольце в двух смежных положениях;

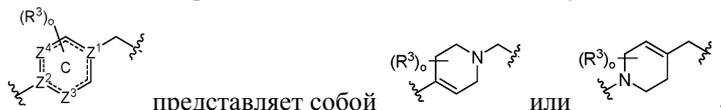
W представляет собой O, NH или  $CH_2$ ;

каждый  $Y^1$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  и  $Y^5$  независимо выбран из N, C и CH;

каждый  $Y^2$  и  $Y^6$  независимо выбран из N или C;

причем в кольце B присутствует не более 2 атомов азота;

кольцо B не содержит 2 атома азота в кольце в двух смежных положениях;



каждый  $T^2$  и  $T^4$  независимо представляет собой N;

каждый  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  независимо выбран из N и  $CR^4$ , где не более чем два из  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  выбраны из N;

EE представляет собой -COOH;

$R^a$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^b$  выбран из 5-8-членного гетероарила и 3-8-членного насыщенного гетероциклила; и при этом гетероарил и гетероциклил, представляющие собой  $R^b$ , необязательно замещены одной или более  $C_1$ - $C_3$ -алкильными группами;

$R^c$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^d$  представляет собой H;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, -CN,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила и 5-8-членного гетероарила, причем  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси или  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, представляющие собой  $R^1$ , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, -CH<sub>3</sub> и насыщенного  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила;

каждый  $R^2$  независимо выбран из галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и 6-10-членного арила;

каждый  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

каждый  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

причем необязательно два  $R^1$ ; два  $R^2$ ; два  $R^3$  или  $R^a$  и  $R^1$  совместно с соответствующим(и) промежуточным(и) атомом(ами) углерода или гетероатомом(ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-8-членный насыщенный циклоалкил или 4-8-членный насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

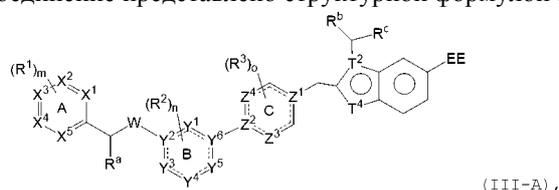
$m$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

$n$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

$o$  представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2,

где гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

Во втором варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации, где указанное соединение представлено структурной формулой (III-A):

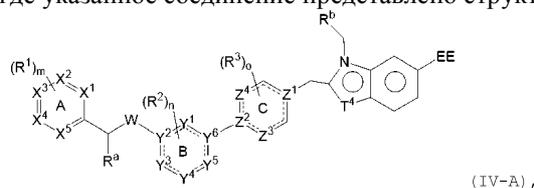


или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_3$ -алкил,

при этом остальные переменные такие, как определено для первого варианта реализации.

В третьем варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому или второму вариантам реализации, где указанное соединение представлено структурной формулой (IV-A):

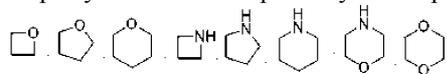


или его фармацевтически приемлемая соль,

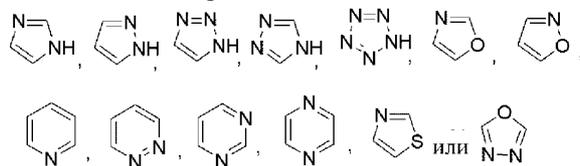
где  $R^a$  представляет собой H или CH<sub>3</sub>,

при этом остальные переменные такие, как определено для первого или второго варианта реализации.

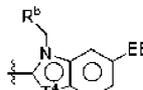
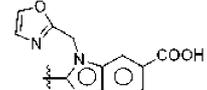
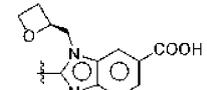
В четвертом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму или третьему вариантам реализации, где  $R^b$  представляет собой



В пятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму или третьему вариантам реализации, где  $R^b$  представляет собой



В шестом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно второму варианту

реализации, где  представляет собой  или , причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго или третьего вариантов реализации.

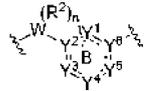
В седьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму,

третьему, четвертом, пятому или шестому вариантам реализации, где  представляет собой

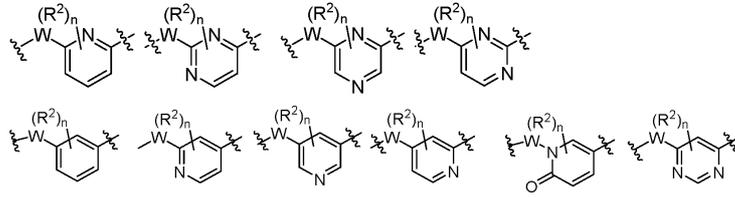


В восьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно седьмому вариан-

ту реализации, где



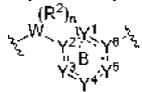
представляет собой:



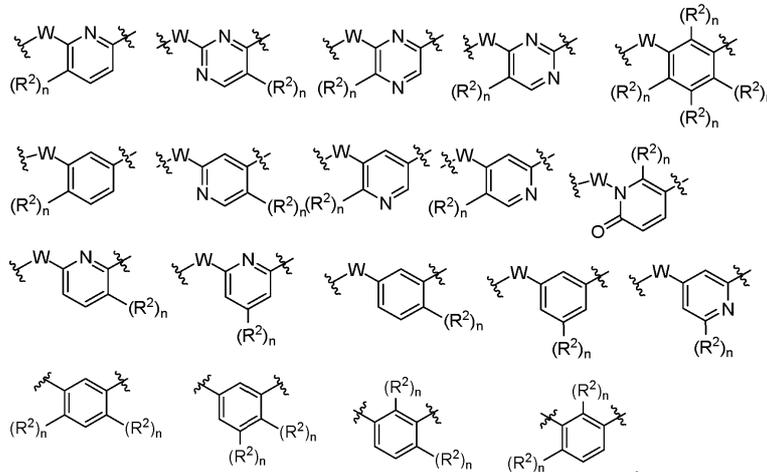
причем каждый  $R^2$  независимо выбран из галогена, оксо и  $C_1$ - $C_2$ -алкила, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов реализации.

В девятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно седьмому варианту

реализации, где

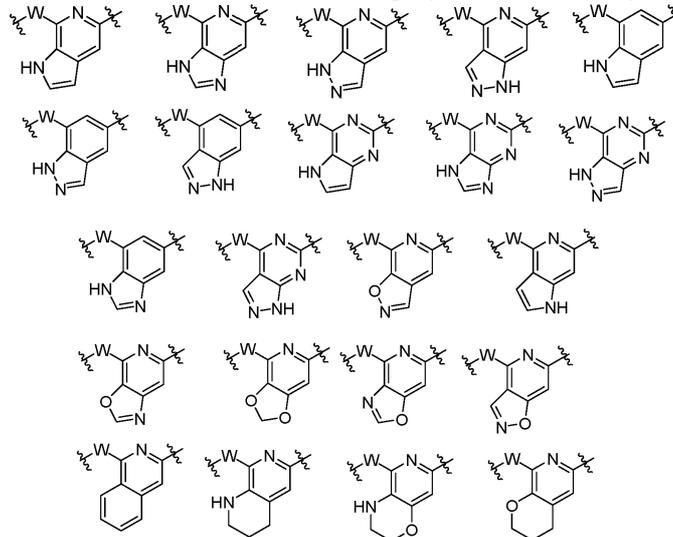


представляет собой:



причем  $R^2$  представляет собой галоген, оксо и  $C_1$ - $C_2$ -алкил,  $n$  равен 0 или 1 и не более чем два  $R^2$  присоединены к кольцу В, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов реализации.

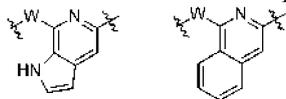
В десятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно восьмому варианту реализации, где две группы  $R^2$  совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



каждая из которых необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо и  $C_1$ - $C_2$ -алкила, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, треть-

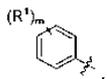
го, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого вариантов реализации.

В одиннадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно десятому варианту реализации, где две группы  $R^2$  совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



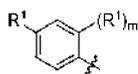
каждая из которых необязательно замещена галогеном, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого вариантов реализации.

В двенадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому или одиннадцатому вариантам реализации, где

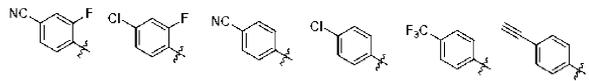


кольцо А представляет собой каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_2$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси и  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов реализации.

В тринадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому или одиннадцатому вариантам реализации, где

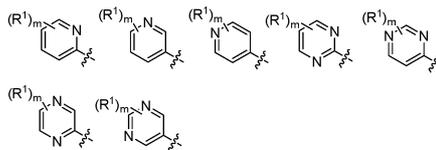


кольцо А представляет собой  $m$  равен 0 или 1, и  $R^1$  представляет собой галоген, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$  или  $C_2$ - $C_4$ -алкинил, необязательно замещенный циклопропаном;



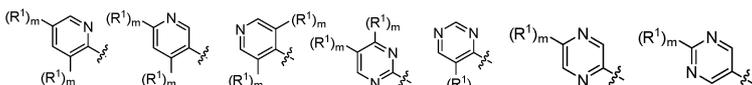
предпочтительно кольцо А представляет собой причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого вариантов реализации.

В четырнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому или одиннадцатому вариантам реализации, где



кольцо А представляет собой каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_2$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси и  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и  $m$  представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов реализации.

В пятнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому или одиннадцатому вариантам реализации, где



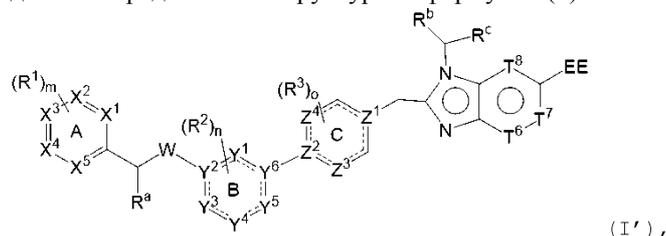
кольцо А представляет собой каждое из которых необязательно замещено галогеном, CN,  $C\equiv CH$ ,  $CH_3$  или  $CF_3$ ,  $m$  равен 0 или 1,

причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов реализации.

В шестнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно любому из первого-пятнадцатого вариантов реализации, где  $R^1$  выбран из галогена, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$  и  $C\equiv CH$ , причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шесто-

го, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого или пятнадцатого вариантов реализации.

В семнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации, где соединение представлено структурной формулой (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где W представляет собой O;

каждый T<sup>6</sup>, T<sup>7</sup> и T<sup>8</sup> независимо выбран из N и CR<sup>4</sup> и не более 2 из T<sup>6</sup>, T<sup>7</sup> и T<sup>8</sup> выбраны из N;

R<sup>a</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R<sup>b</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, причем гетероарил или насыщенный гетероцикл, представляющие собой R<sup>b</sup>, необязательно замещены одной C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группой;

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

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил или 5-6-членный гетероарил, причем C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, представляющие собой R<sup>1</sup>, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из галогена, оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

причем необязательно два R<sup>1</sup>; два R<sup>2</sup>; два R<sup>3</sup> или R<sup>a</sup> и R<sup>1</sup>; совместно с соответствующим(и) промежуточным(и) атомом(ами) углерода или гетероатомом(ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный циклоалкил или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

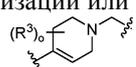
m равен 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2;

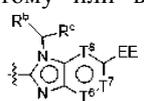
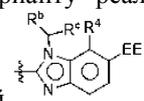
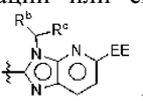
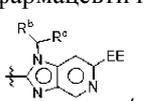
o равен 0, 1 или 2,

при этом остальные переменные такие, как определено для первого варианта реализации.

В восемнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

представляет собой , где каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и o равен 0, 1 или 2.

В девятнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому или восемнадцатому варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где

представляет собой , ,  или ,

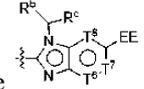
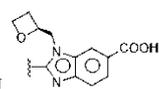
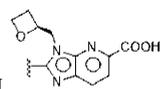
причем R<sup>4</sup> представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F.

В двадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому или восемнадцатому варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где

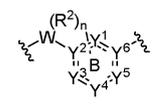
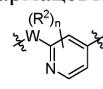
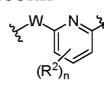
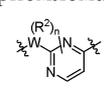
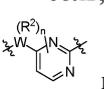
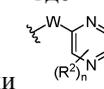
R<sup>b</sup> представляет собой ,  или ; каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила; и

R<sup>c</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил.

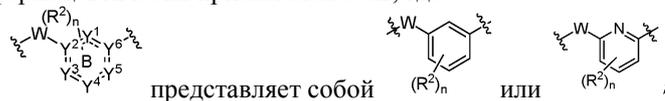
В двадцать первом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому или двадцатому вариантам реализации или его фармацевтически

приемлемая соль, где  представляет собой  или .

В двадцать втором варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому или двадцать первому вариантам реализации или

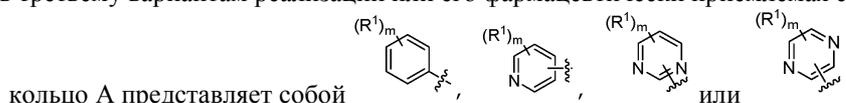
его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой , , , ,  или , где  $R^2$  представляет собой галоген;  $n$  равен 0, 1 или 2.

В двадцать третьем варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому или двадцать первому вариантам реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где



$R^2$  представляет собой F; и  $n$  равен 0, 1 или 2.

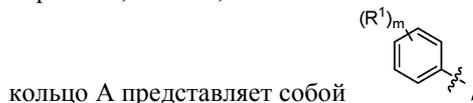
В двадцать четвертом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму или двадцать третьему вариантам реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где



каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкокси,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропилем, и 5-6-членного гетероарила (где гетероатом в кольце представляет собой азот); и/или

два  $R^1$  совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 4-7-членный гетероцикл (где гетероатом в кольце представляет собой азот и/или кислород), необязательно замещенный  $C_1$ - $C_4$ -алкилом; и

$m$  равен 0, 1 или 2; и/или



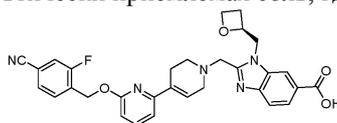
каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, имидазолила, триазиолила, пиридила и  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропилем; и

$m$  равен 0, 1 или 2; и/или

$R^1$  выбран из галогена и CN.

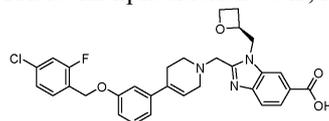
В двадцать пятом варианте реализации в изобретении предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из соединений, описанных в примерах и в табл. 1.

В двадцать шестом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



Соединение 19.

В двадцать седьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



Соединение 28.

В одном из вариантов реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из первого-двадцать седьмого вариантов реализации и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно любому из первого-двадцать седьмого вариантов реализации, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, гипергликемию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

Согласно дополнительному аспекту изобретение включает применение соединения согласно любо-

му из первого-двадцать седьмого вариантов реализации или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, гипергликемию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

Следует понимать, что любой вариант реализации изобретения, включая те, что описаны только в разделе "Примеры", или в формуле изобретения, или только в одном из разделов настоящего описания, может быть объединен с одним или более дополнительными вариантами реализации изобретения, если указанные комбинации явным образом не отвергаются или не являются неприемлемыми.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1А и 1В показаны кривые зависимости доза-ответ для исследования рекрутинга GLP-1R/ $\beta$ -аррестина при использовании определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На фиг. 1А сравнивают соединения 1, 10, 11, 19 и 35 с GLP-1 (7-37). На двух панелях на фиг. 1В сравнивают соединения 225, 237 и 239 (левая панель) и 236 и 238 (правая панель) с GLP-1 (7-37).

На фиг. 2А и 2В показаны кривые зависимости доза-ответ для исследования интернализации GLP-1R/ $\beta$ -аррестина при использовании определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На двух панелях на фиг. 2А сравнивают соединения 19 и 28 (левая панель) и соединения 9, 33 и 35 (правая панель) соответственно с GLP-1 (7-37). На трех панелях на фиг. 2В сравнивают соединения 221, 222 и 225 (левая панель), 224 и 239 (средняя панель) и 236 (правая панель) соответственно с GLP-1 (7-37).

На фиг. 3 и 4 показаны зависимости ответа в виде взаимодействия GLP-1R и  $\beta$ -аррестина 2 со временем, измеренного в исследовании NanoBit в присутствии указанных разных концентраций (последовательные 4-кратные разбавления) пептида GLP-1 (7-37) (природный агонист GLP-1R), а также двух типовых соединений согласно настоящему изобретению (т.е. соединений 19 и 35). Черные кривые относятся к соединению 35. Очевидно, что соединения согласно изобретению имели другие профили по сравнению с природным пептидным агонистом GLP-1.

На фиг. 5А-5С показаны зависимости ответа от времени в исследовании NanoBit как для GLP-1 (7-37), так и для соединений 19, 10 или 35 соответственно при разных концентрациях соединения.

На фиг. 6 показаны кривые зависимости доза-ответ для взаимодействия GLP-1R и  $\beta$ -аррестина 2, измеренного в исследовании NanoBit, для разных указанных моментов времени (т.е. 0, 15, 30, 60, 120, 210 и 300 с) в присутствии пептида GLP-1 (природный агонист GLP-1R), а также трех типовых соединений согласно настоящему изобретению (т.е. соединений 10, 19 и 35). Произвольным образом для определения  $EC_{50}$  по кривой зависимости доза-ответ была выбрана точка  $t=6$  мин (300 с). В качестве альтернативы анализ/сбор данных можно проводить для получения значений  $EC_{50}$  после достижения максимальных сигналов для соединений в точке примерно 450-500 с (~8 мин).

На фиг. 7А, 7В показаны кривые зависимости доза-ответ в исследовании GLP-1R/ $\beta$ -аррестина NanoBit при использовании определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На двух панелях на фиг. 7А сравнивают данные для соединений 19 и 35 с GLP-1 (7-37), полученные через 3 и 5 мин соответственно. На двух панелях на фиг. 7В сравнивают данные для соединения 10 с GLP-1 (7-37), полученные через 3 и 5 мин соответственно.

На фиг. 8А-8F показано благоприятное фармакокинетическое (ЗЛ) свойство предложенных соединений по сравнению с контрольным соединением ("соединение 418"), проявляющееся в виде по существу постоянных профилей зависимости концентрации в плазме от времени для соединений 19 (доза 1) (фиг. 8А), 28 (доза 1) (фиг. 8В), 29 (доза 2) (фиг. 8С), 225 (доза 2) (фиг. 8D), соединения 19 (доза 2) (фиг. 8E) и соединения 418 (доза 2) (фиг. 8F) соответственно.

#### **Подробное описание изобретения**

##### **1. Обзор.**

Согласно одному из аспектов в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A).

Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемую соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, такие, как опре-

делено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в предотвращении и/или лечении кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе, включая СД2, преддиабет, НАСГ и сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения заболевания, при котором показан агонист GLP-1R, у субъекта, нуждающегося в указанном предотвращении и/или лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, таких, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, таких, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R.

Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемую соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Соединение согласно каждому примеру или его фармацевтически приемлемая соль могут быть заявлены по отдельности или сгруппированы в любой комбинации с любым числом всех и любых вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемую соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в лечении и/или предотвращении кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе, включая СД2, преддиабет, НАСГ и сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в лечении и/или предотвращении кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, включая диабет (СД1 и/или СД2, включая преддиабет), идиопатический СД1 (типа 1b), латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), проявляющийся в юности СД2 (EOD), атипичный диабет, проявляющийся в детстве (YOAD), диабет взрослого типа у молодых (MODY), диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острое нарушение почек, канальцевую дисфункцию, провоспалительные изменения проксимальных канальцев), диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и родственные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), нарушения питания (включая синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромы ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), набор массы тела вследствие применения других агентов (например, применения стероидов и антипсихотических средств), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный уровень общего холестерина, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП), гиперинсулинемию, НАЖБП (включая родственные заболевания, такие как стеатоз, НАСГ, фиброз, цирроз и печеночно-клеточная карцинома), сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (включая ишемическую болезнь сердца), заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, на-

рушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натошак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполипопротеина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости (например, алкогольной и/или наркотической зависимости).

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой ожирение, расстройства питания, набор массы из-за применения других агентов, избыточное пристрастие к сахару и дислипидемию.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой ожирение.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой преддиабет.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой СД2.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой НАСГ.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой НАЖБП.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, такое как гипертензия.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ усиления или стимуляции сигнальной системы цАМФ, опосредованной GLP-1R, с пониженным рекрутингом  $\beta$ -аррестина/аррестина-2, включающий введение соединения любой из формул, описанных выше (например, формул II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, таких, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Это отчасти основано на том неожиданном факте, что соединения согласно изобретению, хотя и являются полными агонистами сигнальной системы цАМФ, опосредованной GLP-1R, также являются и частичными агонистами рекрутинга  $\beta$ -аррестина к активированному GLP-1R в отличие от GLP-1, природного лиганда GLP-1R, т.е. максимальный рекрутинг  $\beta$ -аррестина к активированному GLP-1R при применении соединений согласно изобретению ниже максимального рекрутинга  $\beta$ -аррестина при применении GLP-1. Указанные частичные агонисты и/или агонисты GLP-1R со смещенной активностью при воздействии на сигнальную систему цАМФ могут обеспечивать более продолжительную активность цАМФ при более высокой эффективности и пониженных побочных эффектах.

Таким образом, способ согласно изобретению можно предпочтительно применять для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, таких как диабет II типа (СД2) и родственные заболевания.

В определенных вариантах реализации лечение обеспечивает благоприятное действие в отношении гликемии в отсутствие сопутствующего усиления или по меньшей мере при пониженном усилении, побочных эффектов в ЖКТ, таких как тошнота, рвота или диарея. В определенных вариантах реализации лечение обладает улучшенной переносимостью по сравнению с контрольным лечением, включающим нормальный или повышенный рекрутинг  $\beta$ -аррестина (такой как рекрутинг  $\beta$ -аррестина под действием GLP-1).

## 2. Определения.

Термин "алкил" в настоящем документе обозначает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу формулы  $C_nH_{(2n+1)}$ . Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил.

Термин "алкилен" в настоящем документе обозначает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную группу формулы  $-C_nH_{2n}-$ . Неограничивающие примеры включают этилен и пропилен.

Термин "циклоалкил" в настоящем документе обозначает циклическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере три атома углерода (например,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ , или  $C_{3-8}$ , или  $C_{3-6}$ ). Циклоалкил может быть (полностью) насыщенным или частично насыщенным (т.е. неароматическим, например, представляет собой циклоалкенил или циклоалкинил) и может содержать одну или более углерод-углеродных двойных связей.

Полностью насыщенный циклоалкил имеет формулу  $C_nH_{(2n-1)}$ . Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "галоген" в настоящем документе относится к фториду, хлориду, бромиду или йодиду.

Термин "гетероциклоалкил" или "гетероциклил" в настоящем документе относится к (полностью насыщенной или частично насыщенной, например, к гетероциклоалкенилу) 3-12-членной циклоалкильной группе, такой как определено выше, в которой один или более (например, от одного до четырех) атомов углерода в кольце заменены на группу, выбранную из -O-, -S- или -N-, где при атоме азота может находиться точка присоединения или где атом азота может быть замещен, как предложено в рамках каждого варианта реализации. Если при атоме азота находится точка присоединения, то на изображении структуры гетероциклоалкила при указанном атоме азота может присутствовать атом водорода.

В общем случае циклоалкил или гетероциклоалкил/гетероциклил может быть незамещенным или

может быть замещен одним или более заместителями, если это допускает валентность, где заместители могут быть независимо выбраны из ряда групп, таких как оксо, -CN, галоген, алкил и алкоксил, необязательно алкильный заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин "гетероарил" в настоящем документе относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводороду, в котором по меньшей мере один из атомов углерода в кольце (как правило, от 1 до 4, чаще 1 или 2) заменен на гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. Таким образом, "5-14-членный гетероарил" включает моноциклические, бициклические или трициклические системы колец. Предпочтительно в основе гетероарила лежит C<sub>5-8</sub>арил, в котором один или более атомов углерода в кольце заменены на гетероатомы. Гетероарильная группа может быть присоединена через атом углерода в кольце или, если это позволяет валентность, через атом азота в кольце. В общем случае гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен одним или более заместителями, если это допускает валентность, причем заместители независимо выбраны из галогена, OH, алкила, алкоксила и амина (например, NH<sub>2</sub>, NH-алкила, N(алкил)<sub>2</sub>), необязательно, алкил может быть дополнительно замещен.

Некоторые сокращения, используемые в настоящем документе, включают:

комнатная температура: КТ, к.т.;

метанол: MeOH;

этанол: EtOH;

изопропанол: iPrOH;

этилацетат: EtOAc;

тетрагидрофуран: ТГФ;

толуол: PhCH<sub>3</sub>;

карбонат цезия: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;

бис-(триметилсилил)амид лития: LiHMDS;

трет-бутоксид натрия: NaOtBu;

трет-бутоксид калия: KotBu;

диизопропиламид лития: LDA;

триэтиламин: Et<sub>3</sub>N;

N,N-диизопропилэтиламин: DIPEA;

карбонат калия: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>;

диметилформаид: ДМФА;

диметилацетамид: ДМАА;

диметилсульфоксид: ДМСО;

N-метил-2-пирролидинон: NMP;

гидрид натрия: NaNH;

трифторуксусная кислота: ТФУК;

ангидрид трифторуксусной кислоты: ТФУКА;

ангидрид уксусной кислоты: Ac<sub>2</sub>O;

дихлорметан: ДХМ;

1,2-дихлорэтан: ДХЭ;

хлороводородная кислота: HCl;

1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен: DBU;

комплекс борана-диметилсульфида: BH<sub>3</sub>-ДМС;

комплекс борана-тетрагидрофурана: BH<sub>3</sub>-ТГФ;

алюмогидрид лития: ЛАН;

уксусная кислота: AcOH;

ацетонитрил: MeCN;

p-толуолсульфокислота: пТСК;

добензилиденацетон: DBA;

2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин: BINAP;

1,1'-ферроцендиил-бис-(дифенилфосфин): dppf;

1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан: DPPP;

3-хлорпербензойная кислота: m-ХПБК;

метил-трет-бутиловый эфир: МТБЭ;

метансульфонил: Ms;

N-метилпирролидинон: NMP;

тонкослойная хроматография: ТСХ;

сверхкритическая флюидная хроматография: СФХ;

4-(диметиламино)пиридин: DMAPI;

трет-бутилоксикарбонил: Boc;

гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида: HATU;

петролейный эфир: ПЭ;  
 гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония: НВТУ;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол: tris;  
 трис-(добензилиденацетон)дипалладий: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

Спектры <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях относительно сигнала остаточного протона дейтерированного растворителя (CHCl<sub>3</sub> при 7,27 ppm; CD<sub>2</sub>HOD при 3,31 ppm; MeCN при 1,94 ppm; ДМСО при 2,50 ppm) и указаны при помощи традиционных сокращений, обозначающих основные пики: например, s, синглет; d, дуплет; t, триплет; q, квартет; т, мультиплет; ушир., уширенный пик. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР получали при напряженности магнитного поля 400 или 600 МГц, если конкретно не указано иное.

В настоящем документе волнистая линия обозначает место присоединения заместителя к другой группе.

Фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул, описанных выше, включают соли присоединения кислоты и основания.

Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, образующих нетоксичные соли. Примеры включают ацетатную, адипатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бикарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, боратную, камзилатную, цитратную, цикламатную, эдизилатную, эзилатную, формиатную, фумаратную, глюцептатную, глюконатную, глюкуроонатную, гексафторфосфатную, гибензатную, гидрохлоридную/хлоридную, гидробромидную/бромидную, гидроиодидную/йодидную, изетионатную, лактатную, малатную, малеатную, малонатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтилатную, 2-нафзилатную, никотинатную, нитратную, оротатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрофосфатную, пироглутаматную, сахаратную, стеаратную, сукцинатную, таннатную, тартратную, тозилатную, трифторацетатную, 1,5-нафталиндисульфонатную и ксинафотатную соли.

Подходящие соли оснований получают из оснований, образующих нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, бис-(2-гидроксиэтил)-амина (диоламина), глицина, лизина, магния, меглумина, 2-аминоэтанол (оламина), калия, натрия, 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (tris или трометамина) и цинка.

Также могут быть получены полусоли (гемисоли) кислот и оснований, например гемисульфатные соли и полусоли кальция. Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Содержание включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул, описанных в настоящем документе, могут быть получены одним или более из трех способов:

(i) путем приведения соединения любой из формул, описанных выше, во взаимодействие с целевой кислотой или основанием;

(ii) путем удаления лабильной к действию кислот или оснований защитной группы из подходящего предшественника соединения любой из формул, описанных выше, или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием целевой кислоты или основания; или

(iii) путем превращения одной соли соединения любой из формул, описанных выше, в другую путем приведения во взаимодействие с соответствующей кислотой или основанием или с использованием подходящей ионообменной колонки.

Все три взаимодействия, как правило, проводят в растворе. Полученная соль может осаждаться и может быть собрана путем фильтрования или может быть выделена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до практически неионизированной.

Соединения любой из формул, описанных выше, и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированных и сольватированных формах.

### 3. Введение и дозирование.

Как правило, соединение согласно изобретению вводят в количестве, эффективном для лечения состояния, такого как описано в настоящем документе. Соединения согласно изобретению могут быть введены в виде соединения как такового или в качестве альтернативы в виде его фармацевтически приемлемой соли. Для задач введения и дозирования соединение как таковое или его фармацевтически приемлемую соль называют просто соединениями согласно изобретению.

Соединения согласно изобретению вводят любым подходящим способом в виде фармацевтической композиции, предназначенной для указанного способа, в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально, ректально, внутривагинально, парентерально или местно.

Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может

включать проглатывание, в результате чего соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или можно применять трансбуккальное или подъязычное введение, в результате чего соединение поступает в кровотоки напрямую из полости рта.

В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены напрямую в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, внутригрудное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства инфузии.

В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены местно на кожу или слизистую оболочку, т.е. дермально или трансдермально. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены интраназально или путем ингаляции. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению могут быть введены ректально или внутривагинально. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены напрямую в глаз или ухо.

Режим введения соединений согласно изобретению и/или композиций, содержащих указанные соединения, определяется рядом факторов, включая тип, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; способ введения; и активность конкретного применяемого соединения. Таким образом, режим введения может изменяться в широких пределах. В одном из вариантов реализации общая дневная доза соединения согласно изобретению, как правило, составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг (т.е. 1 мг соединения согласно изобретению на 1 кг массы тела) для лечения указанных состояний, обсуждаемых в настоящем документе. В другом варианте реализации общая дневная доза соединения согласно изобретению составляет от примерно 0,01 до примерно 30 мг/кг, и в другом варианте реализации от примерно 0,03 до примерно 10 мг/кг, и еще в одном варианте реализации от примерно 0,1 до примерно 3 мг/кг. Нередко введение соединений согласно изобретению повторяют несколько раз в день (как правило, не более 4 раз). При желании, для увеличения общей дневной дозы, как правило, можно вводить несколько доз в день. В определенных вариантах реализации пациент представляет собой человека, такого как человек, страдающий от одного из заболеваний или нарушений, описанных в других разделах настоящего документа, которые поддаются лечению.

При пероральном введении композиции могут быть обеспечены в виде 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 мг активного ингредиента, для симптоматического регулирования дозировки у пациента. Лекарственное средство, как правило, содержит от примерно 0,01 до примерно 500 мг активного ингредиента или в другом варианте реализации от примерно 1 до примерно 100 мг активного ингредиента. Внутривенные дозы могут составлять от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии.

Подходящие субъекты или пациенты согласно изобретению включают субъектов-млекопитающих, включая человека, или млекопитающих, не являющихся человеком, таких как приматы, грызуны (мыши, крысы, хомяки, кролики и т.д.). В одном из вариантов реализации подходящими субъектами являются люди. Субъекты-люди могут быть любого пола и находиться на любой стадии развития. В определенных вариантах реализации человек представляет собой ребенка младше 18 лет, 15 лет или примерно 14 лет, 12 лет, 10 лет или младше 5 лет.

#### 4. Фармацевтические композиции.

В другом варианте реализации изобретение включает фармацевтические композиции. Указанные фармацевтические композиции содержат соединение согласно изобретению, присутствующее совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

В настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, и т.д., которые являются физиологически совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей в композиции включают одно или более из воды, солевого раствора, фосфатного буферного раствора, декстрозы, глицерина, этанола и т.д., а также их комбинации и могут включать изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит или сорбит. Могут быть включены фармацевтически приемлемые вещества, такие как увлажнители, или небольшие количества вспомогательных веществ, таких как увлажнители или эмульгаторы, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность антигена или фрагмента антигена.

Композиции согласно изобретению могут иметь разнообразные формы. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекции и инфузии), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения.

Типовые композиции имеют форму растворов для инъекции или инфузии, такие как композиции, в целом, схожие с теми, что используют для пассивной иммунизации человека антигенами. Одним из спо-

собою введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный). В другом варианте реализации антитело вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В еще одном варианте реализации антитело вводят путем внутримышечной или подкожной инъекции.

Пероральное введение твердой лекарственной формы можно, например, проводить в отдельных стандартных формах, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, крахмальные капсулы, леденцы или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество по меньшей мере одного соединения согласно изобретению. В другом варианте реализации пероральное введение можно проводить в форме порошка или гранулы. В другом варианте реализации пероральная лекарственная форма представляет собой форму для подъязычного введения, такую как, например, леденец. В указанных твердых лекарственных формах соединения любой из формул, описанных выше, традиционно объединяют с одним или более адьювантами. Указанные капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть получены с использованием кишечнорастворимых покрытий.

В другом варианте реализации пероральное введение можно осуществлять в жидкой лекарственной форме. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, традиционно применяемые в данной области техники (например, воду). Указанные композиции также могут содержать адьюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, вкусоароматические добавки (например, подсластители) и/или ароматизаторы.

В другом варианте реализации изобретение включает парентеральную лекарственную форму.

"Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, интраперитонеальное введение, внутримышечные инъекции, внутригрудные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (т.е. стерильные инъекционные или масляные суспензии) могут быть получены согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих агентов, увлажнителей и/или суспендирующих агентов.

В другом варианте реализации изобретение включает лекарственную форму для местного введения.

"Местное введение" включает, например, чрескожное введение, например, с использованием чрескожных пластырей или устройств для ионтофореза, внутриглазное введение или интраназальное или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, распыляемые составы, мази и кремы. Состав для местного введения может включать соединение, которое повышает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Если соединения согласно настоящему изобретению вводят при помощи чрескожного устройства, то введение осуществляют с использованием резервуарного пластыря или пластыря с пористой мембраной, или пластыря из нескольких твердых матриц. Типовые составы для указанной задачи включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бинты и микроэмульсии. Также можно применять липосомы. Типовые носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены агенты, повышающие проницаемость, см., например, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., 88:955-958, 1999.

Составы, подходящие для местного введения в глаза, включают, например, глазные капли, где соединение согласно настоящему изобретению растворено или суспендировано в подходящем носителе. Типовой состав, подходящий для внутриглазного или внутриушного введения, может иметь форму капель измельченной суспензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН. Другие составы, подходящие для внутриглазного и внутриушного введения, включают мази, биоразлагаемые (т.е. губки из всасываемого геля, коллагеновые) и небiorазлагаемые (т.е. силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и дисперсные или пузырьковые системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозные полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например геллановая камедь, может быть включен совместно с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Указанные составы также могут быть доставлены путем ионтофореза.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции соединения согласно изобретению эффективно доставляют в виде раствора или суспензии из контейнера распыляемого состава с насосом, который(ая) выдавливается или откачивается пациентом, или в виде распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего вытеснителя. Составы, подходящие для интраназального введения, как правило, вводят в виде сухого порошка (либо отдельно, либо в смеси, например в сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц из смешанных компонентов, например в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухих порошков или в виде распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, насоса, пульверизатора, распылителя (предпочтительно распылителя, в котором используются электрогидродинамические силы для получения мелкой взвеси) или небу-

лайзера совместно с подходящим вытеснителем, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или без него. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте реализации изобретение включает ректальную лекарственную форму. Указанная ректальная лекарственная форма может представлять собой, например, суппозиторий. Масло какао представляет собой традиционную основу суппозитория, но в соответствующих случаях можно применять разные альтернативные варианты.

Также можно применять другие материалы-носители и режимы введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтике, таких как эффективные способы получения составов и введения.

Указанные выше факторы, касающиеся эффективных способов получения составов и введения, хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных справочниках. Получение лекарственных средств обсуждается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., Ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3-е изд.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

#### 5. Получение.

Соединения любой из формул, описанных выше, могут быть получены общими и конкретными способами, описанными ниже, в рамках общих знаний квалифицированных специалистов в области синтетической органической химии. Указанная общая информация может быть найдена в стандартных справочниках, таких как Comprehensive Organic Chemistry, ред. Barton and Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons; и Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (опубликовано Wiley-Interscience). Исходные вещества, применяемые в настоящем документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены традиционными способами, известными в данной области техники.

Следует отметить, что при получении соединений любой из формул, описанных выше, некоторые способы получения, описанные в настоящем документе, могут требовать введения защиты удаленных функциональных групп (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в любом из предшественников соединений любой из формул, описанных выше). Необходимость в указанной защите может варьироваться в зависимости от природы удаленных функциональных групп и условий способа получения. Необходимость в указанной защите может быть легко определена специалистом в данной области техники. Применение указанных способов введения/удаления защиты также находится в рамках компетенции специалистов в данной области техники. Общее описание защитных групп и их применения см. в Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, определенные соединения содержат функциональные первичные аминокислоты или группы карбоновых кислот, которые могут мешать взаимодействиям по другим участкам молекулы, если оставить их незащищенными. Соответственно, указанные функциональные группы могут быть защищены подходящей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты аминов и карбоновых кислот включают защитные группы, традиционно применяемые в синтезе пептидов (такие как N-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) для аминов, и низшие алкильные или бензиловые сложные эфиры для карбоновых кислот), которые в общем случае не имеют химической активности в описанных условиях взаимодействия и, как правило, могут быть удалены без химического изменения других функциональных групп в соединениях любой из формул, описанных выше.

Предполагается, что на схемах, описанных далее, приведено общее описание методик, применяемых для получения соединений согласно настоящему изобретению. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров, имеющих стереохимию, обозначенную (R)- или (S)-. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что все превращения во время синтеза могут быть проведены аналогичным образом независимо от того, обогащены ли вещества одним из энантиомеров или представляют собой рацематы. Кроме того, разделение для выделения целевого оптически активного вещества может быть проведено в любой желаемый момент последовательности хорошо известными способами, такими как описано в настоящем документе и в химической литературе.

Аминосодержащие соединения, полученные способами, описанными в настоящем документе, можно алкилировать защищенным 2-бромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Et_3N$ ,  $NaNH$  или  $LiHMDS$ , в полярном апротонном растворителе, включая, но не ограничиваясь указанными, ДМФА, ДМАА, ДМСО или NMP, для получения соединений. Стандартный гидролиз сложного эфира может быть проведен для получения кислот. Если  $Rg^2$  представляет собой трет-бутил, то можно применять стандартные способы удаления защитных групп в кислотных условиях, такие как TФУК/ДХМ,  $HCl/1,4$ -диоксан,  $HCl/EtOAc$ , или в других подходящих условиях для получения кислот.

### Примеры

Активация рецептора, сопряженного с G белком (GPCR), GLP-1R его природным лигандом GLP-1 вызывает рекрутинг множества внутриклеточных белков, каждый из которых может активировать разные сигнальные пути, главным образом, активацию последующих G белков каскада (которая может быть измерена по выработке цАМФ), рекрутинг  $\beta$ -аррестина и/или последующую интернализацию комплекса GPCR (т.е. GLP-1R) -  $\beta$ -аррестин. В отличие от природного лиганда GLP-1, определенные агонисты GLP-1R представляют собой так называемые "агонисты со смещенной активностью", т.е. они предпочтительно стимулируют лишь подгруппы природных сигнальных путей, такие как путь активации G белка/выработки цАМФ, по сравнению с рекрутингом  $\beta$ -аррестина и/или последующей интернализацией комплекса GPCR (т.е. GLP-1R) -  $\beta$ -аррестин. В приведенных ниже исследованиях предложены средства для измерения уровня разных последующих сигнальных путей каскада после активации предложенными соединениями.

Биологический пример 1. Исследование GLP-1R/ $\beta$ -аррестина и исследование интернализации для демонстрации активации взаимодействия GLP-1R/ $\beta$ -аррестина низкомолекулярным соединением GLP1 играет важную физиологическую роль в поддержании гомеостаза глюкозы в крови. Как известно, GLP-1R экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы. Эффекты GLP-1 опосредованы по Gas-сопряженному пути. Активированный GLP-1R стимулирует путь аденилатциклазы и, таким образом, повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ, что приводит к повышению синтеза и высвобождению инсулина. Таким образом, было сделано предположение о том, что GLP-1R является потенциальной мишенью при лечении диабета.

Активация GLP-1R после связывания с агонистом/лигандом также приводит к рекрутингу  $\beta$ -аррестина к рецептору GLP-1, который блокирует сигнальную систему GLP-1R, например перекрывая участок связывания GLP-1R с гетеротримерным G белком для предотвращения его активации (десенсбилизация) и связывая GLP-1R с элементами аппарата интернализации, такими как клатрин и адаптер клатрина AP2, которые способствуют интернализации рецептора через окаймленные ямки и последующему транспорту во внутренние структуры, эндосомы. Затем рецептор может быть либо направлен в структуры для разрушения (липосомы), либо возвращен в плазматическую мембрану, где он снова может передавать сигнал. Как полагают, сила взаимодействия аррестин-рецептор влияет на выбор указанного маршрута: более плотные комплексы повышают вероятность разрушения рецептора (класс B), при этом более неустойчивые комплексы способствуют его возвращению в каскад (класс A), хотя это "правило" выполняется далеко не во всех случаях.

Активность агониста GLP-1R в отношении рекрутинга  $\beta$ -аррестина может быть определена в клеточном функциональном исследовании с использованием набора для исследования PathHunter express GLP1R CHO-K1  $\beta$ -Arrestin GPCR Assay (DiscoverX кат. № 93-0300E2CP0M).

В исследовательской технологии PathHunter p-Arrestin GPCR используется фермент  $\beta$ -галактозидаза ( $\beta$ -gal), который разделен на два фрагмента, меньший из которых является донорным ферментом (ED), а более крупный - акцепторным ферментом (EA). Указанные фрагменты могут быть гибридизированы с образованием двух белков, которые могут взаимодействовать друг с другом, таких как EA- $\beta$ -аррестин и ED-GLP-1R. Указанные гибридизированные формы могут устойчиво экспрессироваться к исследуемой клеточной линии, такой как клетки PathHunter CHO-K1 GLP1R  $\beta$ -аррестин, описанные ниже.

По отдельности указанные гибридизированные фрагменты не имеют активности  $\beta$ -gal; тем не менее в растворе или в живой клетке они могут вступать в контакт друг с другом и объединяться с образованием активного фермента  $\beta$ -gal благодаря взаимодействию между гибридизированными белками, в результате чего, таким образом, вырабатывается сигнал хемилюминесценции в присутствии подходящего субстрата  $\beta$ -gal.

В данном эксперименте клетки PathHunter CHO-K1 GLP1R  $\beta$ -аррестин из исследовательского набора помещали при плотности 1000 или 2000 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белым/прозрачным дном лунок (Greiner кат. № 781098). Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли 10 мл среды для посева клеток (обеспеченной в наборе) к замороженным клеткам. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> и выдерживали примерно 48 ч, после чего они были готовы для исследования.

Растворяли соединения сравнения и исследуемые соединения в 100% ДМСО. Получали агонист в 5x концентрации в бессывороточной DMEM (Thermo, кат. № 11965). Добавляли 5 мкл полученного раствора к 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения максимальной конечной концентрации 10 мкМ. Затем инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 90 мин.

После 90-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты, объединяя 1 часть субстрата Galacton Star Substrate с 5 частями раствора Emerald ИТМ и 19 частями буфера для клеточного исследования PathHunter соответственно. В каждую лунку добавляли по 12,5 мкл детектирующего реагента. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре без доступа света в течение 60 мин. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/лунка.

EC<sub>50</sub> определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Влияние низкомолекулярного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, на активацию взаимодействия GLP-1R/ $\beta$ -аррестин или рекрутинг  $\beta$ -аррестина может быть продемонстрировано и измерено с использованием исследования и коммерческих реагентов, описанных ниже в настоящем документе.

Препараты.

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат. №
Исследовательский набор PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 $\beta$ -аррестин GPCR	Discover X	93-0300E2CP0M
384-луночные планшеты белым/прозрачным дном лунок	с Greiner	781098

После получения рабочий раствор остается стабильным по меньшей мере 24 ч при комнатной температуре и не влияет на эффективность исследования. В каждом наборе обеспечено достаточное число реагентов для проведения указанного числа исследований.

Процедуры.

1. Посев клеток.

Помещали клетки с плотностью 1000 или 2000 клеток/20 мл/луночка. Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли к 10 мл среды для посева клеток. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> и оставляли примерно на 48 ч, после чего они были готовы для исследования.

2. Подготовка соединения.

1) Соединение-агонист GLP1 сравнения (7-37): растворяли в ДМСО с получением 1 мМ маточных растворов, отбирали аликвоты и хранили при -80°C.

2) Растворяли исследуемые соединения (такие как соединения согласно изобретению) в 100% ДМСО. Готовили агонист в 10× концентрации в бессывороточной DMEM и добавляли все растворы в планшет для соединения. Добавляли 2,5 мкл полученного раствора в 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения конечной максимальной концентрации 10 мкМ. Инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин. Во все лунки планшета добавляли еще по 2,5 мкл буфера в режиме агониста и инкубировали при 37°C еще 90 мин.

3. Детектирующие реагенты.

После 90-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты согласно описанию. Во все лунки добавляли по 12,5 мкл. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре без доступа света в течение 60 мин. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/луночка.

4. Обработка данных исследования  $\beta$ -аррестина.

Анализ данных: Использовали GraphPad Prism 6 для построения кривых изменения уровня. Значения EC<sub>50</sub> или IC<sub>50</sub> определяли при помощи 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Кривые зависимости доза-ответ в виде рекрутинга  $\beta$ -аррестина для отдельных соединений согласно изобретению по сравнению с GLP-1 (7-37) в качестве контроля показаны на фиг. 1A и 1B. Исследуемые соединения включали соединения 1, 10, 11, 19 и 35 на фиг. 1A и соединения 225 и 236-239 на фиг. 1B.

При помощи указанной исследовательской системы также измеряли рекрутинг  $\beta$ -аррестина при использовании отдельных соединений согласно изобретению, результаты сведены ниже в таблице.

Рекрутинг  $\beta$ -аррестина при измерении в исследовании PathHunter  
на клетках CHO-K1

№ соединения	$E_{max}$ (ПОК) *	№ соединения	$E_{max}$ (ПОК) *
1	2,80 (n=1)	35	19,9 $\pm$ 4,44 (n=4)
10	4,48 (n=1)	221	35,6 $\pm$ 5,38 (n=2)
11	7,16 (n=1)	222	31,1 $\pm$ 4,67 (n=2)
12	9,66 (n=1)	224	33,4 $\pm$ 3,78 (n=2)
18	26,2 $\pm$ 1,55 (n=2)	225	32,5 $\pm$ 3,55 (n=3)
19	26,0 $\pm$ 2,78 (n=2)	236	40,3 $\pm$ 4,10 (n=3)
21	19,0 $\pm$ 0,982 (n=2)	237	37,9 $\pm$ 4,66 (n=3)
22	10,9 $\pm$ 0,0317 (n=2)	238	55,8 $\pm$ 14,1 (n=3)
23	18,2 $\pm$ 1,51 (n=2)	239	25,6 $\pm$ 5,31 (n=2)
28	28,5 $\pm$ 6,36 (n=3)	242	22,5 $\pm$ 4,32 (n=2)
29	36,6 $\pm$ 7,77 (n=3)	245	38,0 $\pm$ 6,42 (n=2)
34	20,2 $\pm$ 1,89 (n=2)		

\* Данное значение соответствует усредненному  $E_{max}$  в соответствующих случаях (ПОК, или процент относительно контроля).

Следует отметить, что для указанных исследуемых соединений согласно изобретению, за несколькими исключениями, частичный максимальный относительный эффект  $E_{max}$  (в наивысшей исследуемой концентрации, используемой в исследованиях) для исследуемых соединений в общем случае составлял от примерно 10 до примерно 40% от  $E_{max}$  для природного лиганда GLP-1 (7-37). См. значения  $E_{max}$  в приведенной выше таблице.

Схожее исследование также можно использовать для оценки степени ослабления сигнала, связанного с интернализацией GLP-1R (исследование интернализации  $\beta$ -аррестина). В данном исследовании создавали активированные клетки для интернализации GLP1R, которые экспрессировали одновременно немеченный GLP1R,  $\beta$ -аррестин, меченный акцепторным ферментом (EA), и метку ProLink™ (PK), локализованную в эндосомах. Активация GLP1R индуцирует рекрутинг  $\beta$ -аррестина, что приводит к интернализации комплекса рецептор/аррестин-EA в меченных PK-эндосомах. Это способствует принудительному объединению двух фрагментов фермента  $\beta$ -галактозидазы (EA и PK) с получением функционального фермента, который гидролизует субстрат, в результате чего вырабатывается сигнал хемилюминесценции. Указанные клетки модифицированы для предотвращения долговременного роста и размножения при использовании патентованного соединения, которое не оказывает видимого влияния на эффективность исследования.

В частности, искусственно созданные клетки PathHunter U2OS из исследовательского набора (кат. № 93-0724E3CP0L) помещали при плотности 2000 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белым/прозрачным дном лунок (Greiner, кат. № 781098). Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли 10 мл среды для посева клеток (обеспеченной в наборе) к замороженным клеткам. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе и выдерживали примерно 48 ч, после чего они были готовы для исследования.

Растворяли соединения сравнения и исследуемые соединения в 100% ДМСО. Получали агонист в 5x концентрации в бессывороточной DMEM (Thermo, кат. № 11965). Добавляли 5 мкл полученного раствора к 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения максимальной конечной концентрации 10 мкМ. Инкубировали планшеты при 37°C в течение 180 мин.

После 180-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты, объединяя 1 часть субстрата Galacton Star Substrate с 5 частями раствора Emerald ИТМ и 19 частями буфера для клеточного исследования PathHunter соответственно. В каждую лунку добавляли по 12,5 мкл детектирующего реагента. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/лунка.

$EC_{50}$  определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Кривые зависимости доза-ответ в виде интернализации GLP-1R для отдельных соединений согласно изобретению по сравнению с GLP-1 (7-37) в качестве контроля показаны на фиг. 2А, -2В. Исследуемые соединения включали соединения 19 и 28 (левая панель) и соединения 9, 33 и 35 (правая панель) на фиг. 2А и соединения 221, 222 и 225 (левая панель), 224 и 239 (средняя панель) и 236 (правая панель) на фиг. 2В.

При помощи указанной исследовательской системы также измеряли интернализацию GLP1R, опосредованную  $\beta$ -аррестином, при использовании некоторых других соединений согласно изобретению, результаты сведены ниже в таблице.

Опосредованная  $\beta$ -аррестином интернализация GLP1R  
при измерении в исследовании PathHunter

№ соединения	$V_{max}$ (ПОК) *	№ соединения	$V_{max}$ (ПОК) *
9	27,03 (n=1)	47	22,8 (n=1)
18	21,3 $\pm$ 3,47 (n=3)	105	24,2 (n=1)
19	20,1 (n=1)	221	30,0 $\pm$ 6,40 (n=2)
21	6,64 $\pm$ 1,55 (n=2)	222	31,4 $\pm$ 2,62 (n=2)
22	7,40 $\pm$ 6,97 (n=2)	224	22,5 $\pm$ 1,41 (n=2)
23	8,92 $\pm$ 3,70 (n=2)	225	24,0 $\pm$ 6,70 (n=2)
28	17,6 $\pm$ 6,62 (n=3)	236	30,0 (n=1)
29	25,9 $\pm$ 1,24 (n=3)	237	17,7 $\pm$ 1,20 (n=2)
34	8,88 $\pm$ 3,19 (n=2)	238	52,8 $\pm$ 1,14 (n=2)
35	14,3 $\pm$ 9,21 (n=3)	239	14,1 $\pm$ 1,57 (n=2)
45	19,1 (n=1)	242	15,4 (n=1)
46	27,4 (n=1)	245	27,7 (n=1)

\*Данное значение соответствует усредненному  $V_{max}$  в соответствующих случаях (ПОК, или процент относительно контроля).

Снова, следует отметить, что в каждом случае, за несколькими исключениями, частичный максимальный относительный эффект  $V_{max}$  (в наивысшей исследуемой концентрации, используемой в исследованиях) для исследуемых соединений в общем случае составлял от примерно 10 до примерно 35% от  $V_{max}$  для природного лиганда GLP-1 (7-37).

Биологический пример 2. Исследование NanoBit взаимодействия GLP1R/ $\beta$ -аррестина для демонстрации активации взаимодействия GLP1R и  $\beta$ -аррестина, опосредованной низкомолекулярными соединениями.

Опосредованное GLP-1R взаимодействие с  $\beta$ -аррестином, зависящее от активности агониста, определяли в клеточном функциональном исследовании с использованием технологии NanoLuc® Binary Technology (NanoBit) (Promega N2015), разработанной для обнаружения взаимодействия GLP-1R и  $\beta$ -аррестина в живой клетке. Способ включает систему из двух субъединиц на основе люциферазы NanoLuc®, которые можно применять для внутриклеточного обнаружения взаимодействий белок:белок (PPI). Две субъединицы называют крупной Bit (LgBit; 17,6 кДа) и малой Bit (SmBit; 11 аминокислот). Указанные две субъединицы гибридизируются с двумя белками, представляющими интерес, соответственно. Если экспрессируются оба гибридизированных белка, то в результате PPI субъединицы располагаются в тесной близости друг с другом и образуют функциональный фермент, который вырабатывает яркий сигнал люминесценции.

Более конкретно, субклонировали последовательность, кодирующую GLP-1R человека (№ последовательности в NCBI NM\_002062), и последовательность, кодирующую  $\beta$ -аррестин 2 (№ последовательности в NCBI NM\_004313.3), в векторы для транзientной экспрессии, обеспеченные в наборе NanoBit, в результате чего получали гибридизированные продукты GLP-1R-LgBit и SmBit- $\beta$ -аррестин 2. Всего выбирали 8 комбинаций после трансфекции HEK293T при активации природным лигандом GLP-1<sub>7-37</sub>. Комбинацию, для которой был показан самый широкий диапазон в исследовании (GLP-1R-LgBit и SmBit- $\beta$ -аррестин 2), отбирали для исследования соединений согласно изобретению.

Исследование NanoBit проводили согласно краткому описанию, приведенному в настоящем документе: высевали клетки HEK293T (7,5 тыс. клеток/луночка) в 96-луночный культуральный планшет (Corning, кат. № 3917) в DMEM (Thermo, кат. № 11965) с 10% ЭБС (Biosera, кат. № FB-10581), инактивированную нагреванием, и 25 мМ глюкозой. Через 48 ч трансфицировали клетки конструктами

GLP-1R-LgBiT и SmBiT- $\beta$ -аррестин 2 с использованием липофектамина 2000 (Thermo, кат. № 11668019) согласно протоколу исследования от производителя. Вкратце, разбавляли плазмиды, кодирующие гибридные продукты GLP-1R-LgBiT и SmBiT- $\beta$ -аррестин 2, и трансфицирующий реагент с использованием Opti-MEM (Thermo, кат. № 31985-070). Затем смешивали плазмидные конструкторы в количестве примерно 50 нг GLP-1R-LgBiT и 50 нг SmBiT- $\beta$ -аррестин 2 и добавляли полученную смесь плазмид в разбавленный трансфицирующий реагент. Отношение плазида (мкг):липофектамин 2000 (мкл) составляло 1:10. Затем добавляли смеси к клеткам после 5-минутной инкубации при комнатной температуре. Примерно через 48 ч после трансфекции заменяли среду на 65 мкл/лунка свежей Opti-MEM.

Затем разбавляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate при помощи буфера для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer при отношении 1:24. В каждую лунку добавляли примерно по 25 мкл реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent. Разбавляли каждый из исследуемых предложенных соединений в разных концентрациях (в ДМСО) в Opti-MEM с 0,1% БСА (Sigma, кат. № A7409) для получения 10 $\times$  маточных растворов. В каждую лунку при помощи пипетки добавляли примерно по 10 мкл маточных растворов соединения. Сразу измеряли люминесценцию на EnVision с использованием 40, 60 или 120 повторов со скоростью 0,25 с/лунку.

EC<sub>50</sub> определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Влияние низкомолекулярного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, на активацию взаимодействия GLP-1R/ $\beta$ -аррестин или рекрутинг  $\beta$ -аррестина может быть продемонстрировано и измерено с использованием исследования и коммерческих реагентов, описанных в настоящем документе, или их эквивалентов. Реагенты и подробные протоколы эксперимента, используемые в данном примере, дополнительно описаны ниже.

Препараты.

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат. №
Система взаимодействия	Promega	N2015
белок:белок NanoBiT®		
Среда Opti-MEM™ I с пониженным содержанием сыворотки	Thermo Fisher	31985-070
Трансфицирующий реагент	Thermo Fisher	11668019
Липофектамин™ 2000		
GLP-1-(7-36)-амид человека	MCE	HY-P0054A
96-луночные планшеты, белые	Corning	3917
DMEM	Thermo Fisher	11965
Эмбриональная бычья сыворотка	Biosera	FB-10581/500
ДМСО	Sigma	D2650
<b>Инструменты:</b>		
Инструмент	Поставщик	Внутренний код
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Получение реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent:

1. При первом использовании выдерживали буфер для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer для установления равновесия при температуре окружающей среды.

2. Удаляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate из контейнера и перемешивали.

3. Получали желаемое количество перерастворенного реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent, объединяя 1 объемную часть субстрата Nano-Glo® Live Cell Substrate с 24 объемными частями буфера для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer (25-кратное разбавление), для получения 4х маточного раствора для смешения со средой для клеточной культуры.

Процедуры.

Подготовка соединения.

Растворяли GLP-1 (7-36) в 100% ДМСО, концентрация маточного раствора составляла 1 мМ. Типовая конфигурация планшета для GLP-1 показана ниже.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B	GLP-1		1.00E-05	2.50E-06	6.25E-07	1.56E-07	3.91E-08	9.77E-09	2.44E-09	6.10E-10		
C												
D												
E												
F												
G												
H												

НРЕ: 10 мкМ GLP-1 (7-36).

ZPE: 0,1% ДМСО.

В случае исследуемых соединений разбавляли 1 мМ маточный раствор до 100 мкМ с использованием Opti-MEM, содержащей 1% БСА, конечная максимальная концентрация составляла 10 мкМ, 1/4 log

(4-кратное) разбавление, 8 точек разбавления, исследовали образцы в двух повторностях для каждого разбавления. Схема планшета аналогична схеме для GLP-1, приведенной выше (не показана).

Процедура исследования.

Выращивание клеток и трансфекция.

1. Высевали 7,5 тыс. клеток 293Т/лунка в 96-луночный культуральный планшет (Corning, кат. № 3917) в DMEM с 10% ЭБС (инактивированной нагреванием) и 25 мМ глюкозой.
2. Через 48 ч проводили трансфекцию липофектаминоом 2000 согласно протоколу.
3. 50 нг Lg-Bit и 50 нг Sm-Bit/лунка, отношение плазида (мкг):липофектамин 2000 (мкл) составляло 1:10.
4. Через 48 ч после трансфекции заменяли среду на 65 мкл свежей Opti-MEM/лунка.
- Активация и измерение люминесценции.
5. Готовили реагент Nano-Glo® Live Cell Reagent, разбавляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate буфером для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer при отношении 1:24.
6. В каждую лунку добавляли по 25 мкл реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent.
7. В каждую лунку добавляли по 10 мкл 10% ДМСО или 10× растворов GLP-1 или исследуемых соединений.
8. Сразу измеряли люминесценцию с использованием 40, 60 или 120 повторов со скоростью 0,25 с/лунка.

Как показано на фиг. 3 и 4, исследуемые соединения 19 и 35 имели явно отличающиеся характеристики по сравнению с природным агонистом GLP-1 (7-37).

На фиг. 5А-5С показаны зависимости ответа от времени в исследовании NanoBit как для GLP-1 (7-37), так и для соединений 19, 10 или 35 соответственно при разных концентрациях соединения.

Значения  $EC_{50}$  также измеряли на основании кривых зависимости доза-ответ. Как показано на фиг. 6, была выбрана произвольная временная точка  $t=6$  мин для определения значения  $EC_{50}$  по кривой доза-ответ для соединений 10, 19 и 35. Результаты показаны на фиг. 6.

Также см. фиг. 7А, 7В, на которых показаны кривые зависимости доза-ответ для данных, собранных через 3 мин (180 с) и 5 мин (300 с), в исследовании GLP-1R/ $\beta$ -аррестина NanoBit при использовании соединений 19 и 35 (фиг. 7А) и соединения 10 (фиг. 7В), где GLP-1 (7-37) применяли в качестве контроля. На каждой из указанных фигур максимальные относительные эффекты исследуемых соединений  $B_{max}$ , в максимальных исследуемых концентрациях в общем случае составляли не более 40% (как правило, порядка 20-40%) от данного показателя для GLP-1 (7-37).

В качестве альтернативы анализ/сбор данных для получения значений  $EC_{50}$  также можно проводить после достижения максимального сигнала соединений, например, через 450-500 с (~8 мин).

Биологический пример 3. Исследование цАМФ GLP1R для демонстрации активации GLP-1R, опосредованной низкомолекулярными соединениями HEK293/GLP-1R/CRE/Luc, клон 4 - исследование цАМФ.

Определяли опосредованную GLP-1R активность агониста в клеточном функциональном исследовании с использованием набора для детектирования цАМФ HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (набор для исследования cAMP Dynamic 2; CisBio, кат. № 62AM4PEC), который измеряет уровень цАМФ в клетке. Способ представляет собой конкурентный иммуноанализ, в котором сравнивают уровень нативного цАМФ, вырабатываемого в клетках, и экзогенного цАМФ, меченного красителем d2. Связывание метки визуализируют с использованием mAb к цАМФ, меченного криптоатом. Специфический сигнал (т.е. передача энергии) обратно пропорционален концентрации цАМФ либо в стандартном, либо в экспериментальном образце.

Субклонировали последовательность, кодирующую GLP-1R человека (№ последовательности в NCBI NM 002062), в вектор pcDNA3.1+/Hygro (Invitrogen) и трансфицировали родительскую клеточную линию HEK293/CRE/Luc. Выделяли клеточную линию, устойчиво экспрессирующую рецептор. В анализах насыщения связывания (процедура исследования с фильтрованием) с использованием  $^{125}I$ -GLP-1 $_{7-36}$  (Perkin Elmer) показано, что плазматические мембраны, выделенные из данной клеточной линии, экспрессируют GLP-1R при высокой плотности ( $K_d$ : <1 нМ,  $B_{max}$ : >800 фмоль/мг белка).

Разбавляли каждое исследуемое соединение в разных концентрациях (в ДМСО) в ДМСО с получением сначала 200× рабочего раствора соединения, а затем добавляли 50 нл соединений в белый 384-луночный планшет для исследования (Greiner 784075) с использованием ЕСНО. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Диапазон концентраций соединения можно регулировать в любое время.

Удаляли клетки из криохранилища, повторно суспендировали в 5 мл фосфатного буферного раствора в модификации Дульбекко (DPBS-Sigma, кат. № D8537) и центрифугировали при 900 g в течение 5 мин при 22°C. Затем повторно суспендировали сгусток клеток в 1 мл буфере для исследования [DPBS с 500 мкМ IBMX (Sigma, кат. № 15879) и 0,1% БСА (Sigma, кат. № A1933)]. Свежие IBMX и БСА добавляли в день исследования]. Анализировали 10 мкл образец клеточной суспензии на Invitrogen Countess II для определения жизнеспособности клеток и числа клеток на мл. Затем разбавляли оставшуюся клеточную суспензию буфером для исследования для введения 1000 жизнеспособных клеток на лунку с ис-

пользованием дозатора реагентов Matrix Combi Multidrop. В каждую лунку планшета, которые уже содержали соединение, для исследования добавляли по 10 мкл клеточных суспензий. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин.

После 30-минутной инкубации в каждую лунку планшета для исследования добавляли по 5 мкл меченного d2 цАМФ и 5 мкл антитела к цАМФ (оба были разбавлены 1:20 в буфере для лизиса клеток; как описано в протоколе исследования от производителя). Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре и через 60 мин анализировали изменения сигнала HTRF на многоканальном анализаторе планшетов Envision при длине волны возбуждения 330 нм и длинах волн испускания 615 и 665 нм. Преобразовывали исходные данные в концентрацию цАМФ в нМ путем интерполяции стандартной кривой цАМФ (как описано в протоколе исследования от производителя) и определяли уровень эффекта в процентах относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1<sub>7-37</sub> (10 нМ), который был включен в каждый планшет. EC<sub>50</sub> определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Данное исследование демонстрирует, что соединения согласно изобретению активируют сигнальный каскад GLP-1R по пути цАМФ и, таким образом, имеют характеристики агонистов GLP-1R. Типовые коммерческие реагенты/наборы, которые могут применяться (применялись) в указанных исследованиях, описаны ниже.

Препараты.

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат. №
Клеточная линия HEK/GLP1R/CRE/Luc DMEM	HDB Gibco	12100
Эксендин (9-39)	MCE	HY-P0264
GLP-1-(7-37)-амид человека	MCE	HY-P0055
384-луночные планшеты, белые	Greiner	784075
Набор cAMP Dynamic 2	Cisbio	62AM4PEC
Эмбриональная бычья сыворотка	Biosera	FB-10581/500
IBMX	Sigma	I5879
BCA	Sigma	A1933-5G
DPBS	Sigma	D8537
<b>Инструменты:</b>		
Инструмент	Поставщик	Внутренний код
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Среды и растворы:

1) Буфер для исследования.

DPBS с 500 мкМ IBMX и 0,1% BCA. Свежие IBMX и BCA добавляли в день исследования.

2) Получение рабочего раствора цАМФ-d2.

Перерастворили лиофилизат в соответствующем количестве дистиллированной воды согласно инструкциям производителя для получения рабочего маточного раствора, который можно делить на аликвоты и замораживать (-20°C). Разбавляли рабочий маточный раствор 1:20 в конъюгате и буфере для лизиса перед использованием.

3) Получение рабочего раствора антитела к цАМФ-криптата.

Перерастворили лиофилизат в соответствующем количестве дистиллированной воды согласно инструкции производителя для получения рабочего маточного раствора, который можно делить на аликвоты и замораживать (-20°C). Разбавляли рабочий маточный раствор 1:20 в конъюгате и буфере для лизиса перед использованием.

Процедуры.

Процедуры получения клеточной суспензии.

1. Быстро размораживали замороженные клетки на водяной бане при 37°C в стерильных условиях практически до полного таяния льда (примерно 1 мин) при непрерывном перемешивании. Делали это с осторожностью, так как более длительная инкубация может приводить к гибели клеток.

2. Удаляли ДМСО из среды, осторожно перенося размороженные клетки в стерильную 15/50 мл пробирку, наполняли пробирку 10-50 мл полной среды, предварительно нагретой до 37°C, и оставляли клетки оттаиваться на 5 мин, после чего центрифугировали при 900 об/мин в течение 5 мин для сбора клеток.

3. Повторно суспендировали клетки в буфере для исследования.

4. Для исследования стабильного GLP1-R оптимизированная плотность клеток составляла 1000 клеток/лунка. Проводили процедуру с осторожностью, так как оптимизация плотности клеток является критически важной, и необходимо проведение оптимизации в разных лабораториях. Уровень цАМФ, вырабатываемого клетками, должен попадать в линейный диапазон на стандартной кривой.

Процедуры подготовки соединения.

1) Соединение-агонист GLP1 сравнения (7-37) растворяли в ДМСО с получением 1 мМ маточного раствора, из которого затем отбирали аликвоты и хранили при -80°C.

2) Соединение-антагонист сравнения эксендин (9-39) растворяли в ДМСО с получением 2 мМ маточного раствора, из которого затем отбирали аликвоты и хранили при -80°C.

3) Растворяли исследуемые соединения в ДМСО с получением маточных растворов, отбирали аликвоты и хранили при -80°C. Проводили последовательное разбавление растворов соединения в ДМСО с получением сначала 200× рабочего раствора соединения, а затем помещали 50 нл рабочего раствора в 384-луночный планшет с использованием ЕСНО. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Диапазон концентраций соединения можно регулировать в любое время.

4) IBMX: растворяли 500 мМ маточный раствор в ДМСО, отбирали аликвоты и хранили при -20°C. Процедуры исследования агонистов.

1) Подготовка соединения: готовили планшеты, в которые добавляли соединение, перед исследованием. Получали 200× рабочие растворы соединения согласно процедурам, описанным выше.

2) Подготовка клеток: получали клеточные суспензии согласно процедурам, описанным выше, перед началом исследования.

3) Добавление соединения: в 384-луночные белые планшеты для исследования с малым объемом лунок добавляли 50 нл/лунка 200× рабочих растворов соединения с использованием Echo.

4) Добавление клеток: добавляли 10 мкл клеточных суспензий в каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали рабочий раствор соединения. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин.

5) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора цАМФ-d2.

6) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора антитела к цАМФ-криптату. Накрывали планшет крышкой. Инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч.

7) Анализировали флуоресценцию при 665 и 615 нм на анализаторе планшетов Envision с использованием TRF LASER и указанных настроек и сохраняли данные.

Процедуры исследования блокирования антагонистом.

1) Подготовка соединения: готовили планшеты, в которые добавляли соединение, перед исследованием. Получали рабочие растворы соединения с концентрацией 200× согласно процедурам, описанным выше.

2) Подготовка клеток: получали клеточные суспензии согласно процедурам, описанным выше, перед началом исследования.

3) Добавление соединения: в 384-луночный белый планшет для исследования с малым объемом лунок добавляли 50 нл/лунка рабочего раствора соединения с концентрацией 200×.

4) Добавление клеток: в каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали соединение, добавляли 5 мкл 2× клеточной суспензии.

5) Добавление антагониста эксендина (9-39): В каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали соединение и клетки, добавляли 5 мкл 2× эксендина (9-39). Конечная концентрация эксендина (9-39) соответствовала IC<sub>80</sub>. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин.

6) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора цАМФ-d2.

7) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора антитела к цАМФ-криптату. Накрывали планшет крышкой. Инкубировали при комнатной температуре в течение 1-4 ч.

8) Анализировали флуоресценцию при 665 и 615 нм на анализаторе планшетов Envision с использованием TRF LASER и указанных настроек и сохраняли данные.

Настройки EnVision для измерения уровня цАМФ путем HTRF.

Необходимые фильтры и зеркала:

Возбуждение: TRF LASER.

Испускание, № 1: 665 нм (CWL 665 нм, BW 7,5 нм).

Испускание, № 2: 615 нм (CWL 615 нм, BW 8,5 нм).

Дихроичное зеркало: DELFIA/LANCE Dual Enh D400/D630.

Необходимые настройки:

Задержка: 50 мкс.

Продолжительность окна: 300 мкс (также называют "временем интегрирования").

Число окон в последовательности: 1.

Цикл: по умолчанию 2000 мкс (также называют "временем между импульсами").

Время между импульсами: 2000 мкс.

Число импульсов: 20.

Число импульсов для второго детектора: 10.

Высота измерительной ячейки (мм): 6,5.

Высота Z: необходимо оптимизировать (с использованием мастера оптимизации, оптимизация по лунке с максимальным сигналом FRET).

Измерение возбуждения и испускания проводят в верхней части лунки.

Обработка данных исследования цАМФ.

Анализ данных: Использовали программное обеспечение GraphPad Prism 5 или IDBS XLfit для построения кривых изменения уровня. Определяли значения  $EC_{50}$  или  $IC_{50}$  при помощи 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Типовая схема планшета

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A		Соединение 1											Соединение 1												
B		Соединение 2											Соединение 2												
C		Соединение 3											Соединение 3												
D		Соединение 4											Соединение 4												
E		Соединение 5											Соединение 5												
F		Соединение 6											Соединение 6												
G		Соединение 7											Соединение 7												
H		Соединение 8											Соединение 8												
I		Соединение 9											Соединение 9												
J		Соединение 10											Соединение 10												
K		Соединение 11											Соединение 11												
L		Соединение 12											Соединение 12												
M		Соединение 13											Соединение 13												
N		Соединение 14											Соединение 14												
O		Соединение 15											Соединение 15												
P		GLP-1 (7-37)											GLP-1 (7-37)												
		HPE GLP-1 2 мкМ 100% ДМСО																							
		ZPE: 100% ДМСО																							

Начальная конц. соединения в рабочем планшете: 2 мМ.

Конечная конц. соединения: 10 мкМ 0,5% ДМСО.

Начальная лунка с соединением: A2-A13.

Кратность разбавления соединения: в 3 раза, 11 точек.

Объем в рабочем планшете: 50 нл/лунка.

С использованием исследования, по существу такого как описано выше, получали кривые зависимости доза-ответ для каждого исследуемого соединения и вычисляли соответствующие значения  $EC_{50}$  и заносили в таблицу. В данном случае значение  $EC_{50}$  для каждого соединения определено как концентрация соединения, которая обеспечивала 50% от максимального уровня цАМФ, обеспечиваемого при использовании того же соединения.

Для данного исследования использовали два разных типа клеток. В одном из исследований каждое соединение исследовали на клетках HEK293T. Результаты показаны в табл. 1. В другом исследовании также исследовали отдельные соединения на клетках CHO, которые были устойчиво трансфицированы для экспрессирования GLP-1R человека. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 1

Значения  $EC_{50}$  для соединений в клетках НЕК293Т

№ соединения	$EC_{50}$		№ соединения	$EC_{50}$	
	A = $\leq 0,015$ мкМ	B = $\leq 0,15$ мкМ C = $\leq 1$ мкМ D = $> 1$ мкМ		A = $\leq 0,015$ мкМ	B = $\leq 0,15$ мкМ C = $\leq 1$ мкМ D = $> 1$ мкМ
Соединение 1	A		Соединение 138	C	
Соединение 2	D		Соединение 139	B	
Соединение 3	D		Соединение 140	B	
Соединение 4	D		Соединение 141	A	
Соединение 5	D		Соединение 142	B	
Соединение 6	D		Соединение 143	A	
Соединение 7	D		Соединение 144	A	
Соединение 8	D		Соединение 145	A	
Соединение 9	A		Соединение 146	A	
Соединение 10	B		Соединение 147	C	
Соединение 11	A		Соединение 148	A	
Соединение 12	A		Соединение 149	A	
Соединение 13	B		Соединение 150	C	
Соединение 14	D		Соединение 151	A	
Соединение 15	B		Соединение 152	A	
Соединение 16	B		Соединение 153	A	
Соединение 17	D		Соединение 154	A	
Соединение 18	A		Соединение 155	A	
Соединение 19	A		Соединение 156	B	
Соединение 20	C		Соединение 157	A	
Соединение 21	A		Соединение 158	B	
Соединение 22	B		Соединение 159	B	
Соединение 23	A		Соединение 160	B	

Соединение 24	В	Соединение 161	В
Соединение 25	В	Соединение 162	В
Соединение 26	Д	Соединение 163	А
Соединение 27	Д	Соединение 164	В
Соединение 28	А	Соединение 165	С
Соединение 29	А	Соединение 166	В
Соединение 30	В	Соединение 167	В
Соединение 31	С	Соединение 168	А
Соединение 32	С	Соединение 169	А
Соединение 33	А	Соединение 170	А
Соединение 34	А	Соединение 171	А
Соединение 35	А	Соединение 172	А
Соединение 36	С	Соединение 173	С
Соединение 37	Д	Соединение 174	А
Соединение 38	С	Соединение 175	А
Соединение 39	В	Соединение 176	А
Соединение 40	С	Соединение 177	А
Соединение 41	А	Соединение 178	А
Соединение 42	А	Соединение 179	А
Соединение 43	А	Соединение 180	А
Соединение 44	А	Соединение 181	А
Соединение 45	А	Соединение 182	А
Соединение 46	А	Соединение 183	В
Соединение 47	А	Соединение 184	А
Соединение 48	В	Соединение 185	А
Соединение 49	Д	Соединение 186	В
Соединение 50	Д	Соединение 187	А
Соединение 51	Д	Соединение 188	В
Соединение 52	Д	Соединение 189	В
Соединение 53	Д	Соединение 190	В
Соединение 54	Д	Соединение 191	В
Соединение 55	А	Соединение 192	В
Соединение 56	Д	Соединение 193	В
Соединение 57	С	Соединение 194	В
Соединение 58	Д	Соединение 195	А
Соединение 59	Д	Соединение 196	В
Соединение 60	С	Соединение 197	С
Соединение 61	С	Соединение 198	С
Соединение 62	В	Соединение 199	В
Соединение 63	С	Соединение 200	А
Соединение 64	В	Соединение 201	А
Соединение 66	Д	Соединение 202	В
Соединение 67	В	Соединение 203	В
Соединение 68	А	Соединение 204	А
Соединение 69	С	Соединение 205	В

Соединение 70	A	Соединение 206	A
Соединение 71	D	Соединение 208	B
Соединение 72	A	Соединение 208	B
Соединение 73	B	Соединение 209	A
Соединение 103	B	Соединение 210	A
Соединение 104	C	Соединение 211	A
Соединение 105	A	Соединение 212	A
Соединение 106	A	Соединение 213	A
Соединение 107	A	Соединение 214	B
Соединение 108	A	Соединение 215	B
Соединение 109	C	Соединение 216	A
Соединение 110	A	Соединение 217	A
Соединение 111	A	Соединение 218	B
Соединение 112	C	Соединение 219	C
Соединение 113	B	Соединение 220	A
Соединение 114	A	Соединение 221	A
Соединение 115	A	Соединение 222	A
Соединение 116	A	Соединение 223	A
Соединение 117	A	Соединение 224	A
Соединение 118	A	Соединение 225	A
Соединение 119	A	Соединение 226	A
Соединение 120	A	Соединение 227	A
Соединение 121	B	Соединение 228	A
Соединение 122	B	Соединение 229	A
Соединение 123	A	Соединение 230	B
Соединение 124	C	Соединение 231	B
Соединение 125	B	Соединение 232	B
Соединение 126	A	Соединение 233	B
Соединение 127	B	Соединение 234	B
Соединение 128	B	Соединение 235	C
Соединение 129	A	Соединение 236	A
Соединение 130	C	Соединение 237	A
Соединение 131	A	Соединение 238	A
Соединение 132	C	Соединение 239	A
Соединение 133	A	Соединение 240	B
Соединение 134	A	Соединение 241	B
Соединение 135	B	Соединение 242	A
Соединение 136	A	Соединение 243	B
Соединение 137	C	Соединение 244	A
		Соединение 245	A

Таблица 2

Значения  $EC_{50}$  для соединений в клетках CHO, стабильно экспрессирующих GLP-1R

№ соединения	$EC_{50}$ , в клетках CHO с	№ соединения	$EC_{50}$ , в клетках CHO с устойчивым
	устойчивым уровнем цАМФ A = $\leq 0,015$ мкМ B = $\leq 0,15$ мкМ C = $\leq 1$ мкМ D = $> 1$ мкМ		уровнем цАМФ A = $\leq 0,015$ мкМ B = $\leq 0,15$ мкМ C = $\leq 1$ мкМ D = $> 1$ мкМ
Соединение 18	B	Соединение 222	A
Соединение 19	A	Соединение 224	B
Соединение 21	C	Соединение 225	A
Соединение 22	C	Соединение 227	B
Соединение 23	C	Соединение 228	B
Соединение 28	B	Соединение 236	B
Соединение 29	B	Соединение 237	B
Соединение 34	B	Соединение 238	B
Соединение 35	B	Соединение 239	B
Соединение 221	A	Соединение 245	A

Данные показывают, что аналогично GLP-1(7-37) многие исследуемые соединения имеют значения  $EC_{50}$  в наномолярном или субнаномолярном диапазоне ( $<10$  нМ) в исследовании цАМФ. Это, в совокупности с тем фактом, что многие исследуемые соединения также имеют значения  $V_{max}$ , находящиеся по существу на таком же уровне, что и для GLP-1(7-37), позволяет предположить, что многие исследуемые соединения согласно изобретению являются полными агонистами сигнального каскада GLP-1R, обеспечивающими выработку цАМФ.

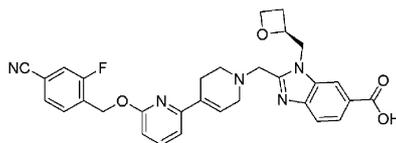
В противоположность этому, как показано выше в примерах 1 и 2, соединения согласно изобретению, в целом, имеют значение  $V_{max}$ , составляющее порядка 20-40% от данного показателя для GLP-1(7-37) в исследовании рекрутинга  $\beta$ -аррестина и исследовании интернализации GLP-1R, и профили изменения во время в исследовании NanoBit были разными для соединений согласно изобретению и для GLP-1(7-37).

Биологический пример 4. Исследования пероральной фармакокинетики (ЗЛ) у обезьян.

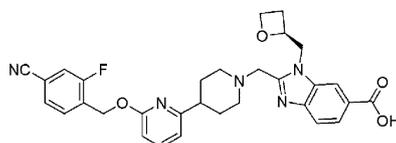
Данный пример демонстрирует, что соединения согласно изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами (например, свойствами пероральной ЗЛ), таким образом, при введении одной исследуемой пероральной дозы концентрация в плазме исследуемых соединений снижалась очень медленно в течение 24 ч.

Исследуемые изделия.

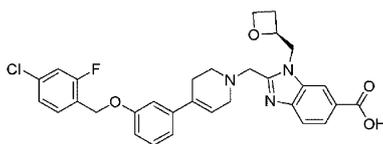
В данном исследовании испытывали следующие предложенные соединения согласно изобретению: соединение 19, соединение 28, соединение 29, соединение 225 и соединение 418 в качестве контрольного соединения:



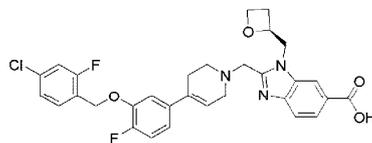
Соединение 19



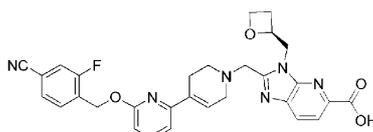
Соединение 418



Соединение 28



Соединение 29



Соединение 225

Получение лекарственного состава.

Взвешивали точные количества исследуемых соединений, т.е. соединения 19, соединения 28, соединения 29, соединения 225 или соединения 418 (контрольное соединение), помещали в ступку и измельчали до тех пор, пока не оставалось явно различимых гранул. Затем добавляли соответствующие объемы носителей (например, 2% Tween 80 (об.:об.) и 0,5% МС (мас.:об.) в солевом растворе или 0,5% МС (мас.:об.) в воде в ступки, содержащие измельченные соединения, а затем измельчали смесь пестиком до получения однородной пасты. В ступку, содержащую каждое соединение, добавляли соответствующие дополнительные объемы носителей и дополнительно измельчали смесь пестиком до получения однородной суспензии.

Затем переносили суспензию в стеклянную бутылку. Промывали ступку и пестик носителем до тех пор, пока в ступке или на пестике не оставалось соединения.

Добавляли остаток носителя для получения конечного вводимого объема примерно 1 или 2 мг/мл (т.е. конечного вводимого объема примерно 5 мл/кг) и непрерывно перемешивали однородную суспензию до и во время введения.

Исследуемые животные.

В доклинических исследованиях *in vivo* использовали ранее применявшихся в исследованиях самцов обезьян *Synomolgus* (n=3/исследуемое изделие; источник Hainan Jingang Biotech Co., Ltd., Nayang Xintan, Fucheng Town, Qiongshan District, Haikou City, Hainan Province, China); или ранее применявшихся в исследованиях пожилых самцов обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом (n=3/исследуемое изделие, источник: Kunming Biomed International Colony). Все ранее применявшиеся в исследованиях самцы обезьян *Synomolgus* имели возраст от 3 до 5 лет, массу тела порядка 2,5-5 кг, и масса тела каждого самца находилась в пределах  $\pm 20\%$  от средней массы тела. Все ранее применявшиеся в исследованиях пожилые самцы обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом имели возраст примерно от 12 до 20 лет и массу тела порядка >8-12 кг.

Дизайн исследования.

Обозначение групп и план введения пероральной дозы			
Доза (мг/кг)	Число животных	Пол	Объем дозы (мл/кг)
Доза 1	3	М	5
Доза 2	3	М	5

Всем животным прекращали доступ к пище ночью перед введением, корм давали примерно через 4 ч после введения дозы (доступ к воде был свободным все время).

Сбор образцов.

Фиксировали животных в указанные моменты времени для отбора проб крови. Собирали примерно 500 мкл проб крови из подкожной вены передней или задней лапы в пробирки ЭДТА-К2. Помещали пробы крови во влажный лед перед центрифугированием.

Интервалы сбора.

При пероральном введении (ПО) либо дозы 1, либо дозы 2: собирали пробы крови перед введением дозы и через 15, 30 мин, 1, 2, 4 ч, (6 ч для соединений 19 и 28 только у обезьян *Synomolgus*), 8, 12 и 24 ч после введения дозы (т.е. всего 9 или 10 временных точек для каждого соединения в каждой дозе).

Обработка образца.

Центрифугировали пробы крови примерно при 2000-4000 об/мин в течение примерно 10-15 мин

при 2-8°C, а затем переносили часть каждого полученного образца плазмы в отдельную пробирку.

Условия хранения образцов.

Хранили все образцы плазмы в морозильной камере при -70°C до анализа (при переносе хранили образцы в сухом льду). Остальные образцы хранили в морозильной камере при -20°C, и их можно хранить не более 1-2 лет после подачи конечных отчетов.

Биоаналитическое исследование.

Были разработаны способы ЖХ-МС/МС, и биоанализ исследуемых изделий в плазме обезьян проводили согласно разработанным способам ЖХ-МС/МС.

Подготовка образца.

Неразбавленные образцы плазмы: Смешивали 20-50 мкл аликвоту образца плазмы с 200 мкл ACN или MeOH, содержащего один из внутренних стандартов (IS, например, диклофенак или терфенадин). Затем перемешивали смесь на вортексе в течение примерно 1-5 мин и центрифугировали примерно при 4000-5800 об/мин в течение примерно 10-15 мин. 1 мкл аликвоту надосадочной жидкости использовали для анализа ЖХ-МС/МС.

Образцы плазмы с 10-кратным разбавлением: Сначала смешивали 2 мкл аликвоту образца плазмы с 18 мкл пустой плазмы, затем к смеси добавляли 200 мкл ACN, содержащего 100 нг/мл IS (например, диклофенака). Затем перемешивали смесь на вортексе в течение примерно 10 мин и центрифугировали примерно при 5800 об/мин в течение примерно 10 мин. 1 мкл аликвоту надосадочной жидкости использовали для анализа ЖХ-МС/МС.

Способ ЖХ/МС-МС.

Условия МС: детектирование положительных ионов, ИЭР, детектирование MRM исходных и дочерних ионов, внутренний стандарт диклофенак.

№ соединений: соединения 19, 28, 29, 225 или 418 (контроль).

Условия ВЭЖХ.

Способ 1.

Подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O - 0,025% МК - 1 мМ NH<sub>4</sub>OAC.

Подвижная фаза В: MeOH - 0,025% МК-1 мМ NH<sub>4</sub>OAC.

Время (мин)	Подвижная фаза В (%)
0,20	10
0,50	65
1,00	90
1,50	90
1,51	10
2,00	завершение

Колонка: Xbridge ВЕН С18 (2,1×50 мм, 2,5 мкм).

Расход: 0,60 мл/мин.

Температура колонки: 60°C.

Время удерживания: примерно от 1,0 до 1,4 мин для анализируемого(ых) соединения(ий).

Диклофенак: примерно 1,4 мин.

Способ 2.

Подвижная фаза А: 0,05% МК - 5 мМ NH<sub>4</sub>OAC.

Подвижная фаза В: 1% МК-ацетонитрил.

Время (мин)	Подвижная фаза В (%)
0,40	15
1,20	95
1,60	95
1,61	15
2,50	15

Колонка: колонка Kinetex 2,6 мкм С18 100А (30×3,0 мм).

Расход: 0,70 мл/мин.

Температура колонки: комнатная температура.

Время удерживания: примерно 1,7 мин для анализируемого(ых) соединения(ий).

Терфенадин: примерно 1,2 мин.

Параметры фармакокинетики (РК).

Параметры фармакокинетики, включая площадь под кривой (AUC<sub>0-t</sub>), максимальную концентрацию в плазме (C<sub>max</sub>), время достижения максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>), пероральную биодоступность (F%) и т.д., вычисляли при помощи программного обеспечения Phoenix (версия 6.4) и некомпартментной модели.

Результаты исследований фармакокинетики приведены в табл. 3 и на фиг. 8А-8F.

Как видно на фиг. 8F, для соединения сравнения/контрольного соединения (соединение 418), несмотря на то, что оно имело приемлемый профиль РК после введения в той же пероральной дозе, что и

некоторые соединения согласно изобретению (т.е. в дозе 2), наблюдалось относительно резкое снижение концентрации в плазме примерно в 10 раз в течение примерно 24 ч после перорального введения.

В противоположность этому, как проиллюстрировано на фиг. 8А-8Е, концентрации в плазме вводимых ПО соединений 19, 28, 29 и 225 в такой же дозе (т.е. в дозе 2) неожиданно сохранялись на более постоянном уровне на протяжении всего периода примерно 24 ч после перорального введения, при относительно минимальном снижении концентрации в плазме. Схожие данные также были получены (данные не показаны) или могут ожидаться для других соединений согласно изобретению. В совокупности, полученные данные позволяют предположить, что соединения согласно изобретению обладают пролонгированной или продолжительной биодоступностью по меньшей мере в течение примерно 1 дня (24 ч) после введения одной пероральной дозы.

Действительно, предварительные данные (не показаны в настоящем документе) указывали на то, что определенные соединения согласно изобретению при введении самцам обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом в выбранных дозах, схожих с теми, что использовали в данном примере, предположительно были эффективными у обезьян с точки зрения повышения секреции инсулина, снижения уровня глюкозы в крови и т.д.

Таблица 3

## Профили РК у обезьян in vivo

№ соединения	Пероральная доза (произвольные единицы)	$C_{max}$ (произвольные единицы)	$T_{max}$ (ч)	$AUC_{0-24ч}$ (произвольные единицы)	F%
Соединение 19	Доза 1	125	2,7	1130	10,8
Соединение 28	Доза 1	3910	3,3	24900	56,1
Соединение 29	Доза 2	3380	1,2	21800	41,0
Соединение 225	Доза 2	184	4,0	1500	9,93
Соединение 19 <sup>а</sup>	Доза 2	413	8,8	2470	15,5
Соединение 418 <sup>б</sup>	Доза 2	232	1,7	774	8,17

а) Ранее применявшиеся в исследованиях пожилые самцы обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом.

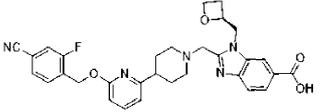
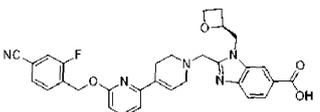
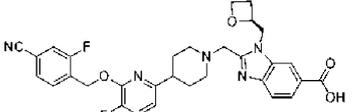
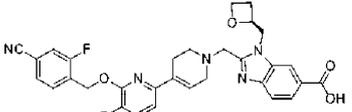
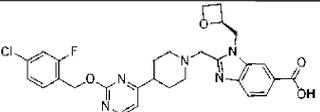
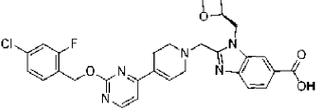
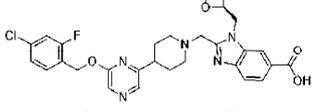
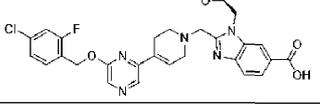
б) Соединение 418 представляет собой контрольное соединение.

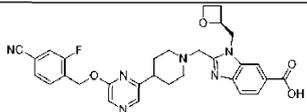
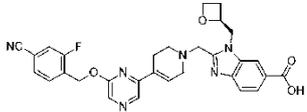
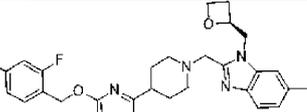
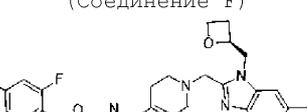
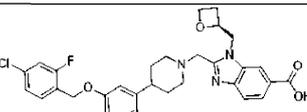
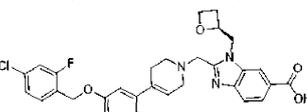
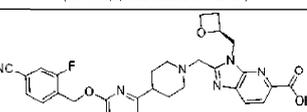
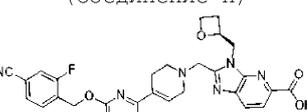
Биологический пример 5. Сравнительные данные.

Оценивали следующие восемь пар соединений для сравнения значений  $EC_{50}$  в исследовании цАМФ (см. биологический пример 3 выше) в клетках НЕК293Т и СНО. Результаты в табл. 4, в целом, показывают, что соединения, содержащие ненасыщенное кольцо С (если обратиться к формуле (I)), имеют значения  $EC_{50}$ , которые превосходят (т.е. являются более низкими) значения для соответствующих аналогов, содержащих насыщенное кольцо С. Так как значения  $EC_{50}$  являются показателем концентрации лекарственного средства, которая обеспечивает полумаксимальную(ый) стимуляцию цАМФ/ответ, то более низкие значения  $EC_{50}$  указывают на то, что для обеспечения полумаксимальной(ого) стимуляции цАМФ/ответа требуется более низкая концентрация лекарственного средства.

Таблица 4

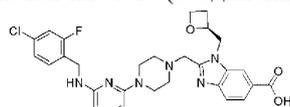
Сравнительные значения  $EC_{50}$  в клетках НЕК293Т и клетках СНО

Структуры соединений и соединений сравнения	$EC_{50}$ в клетках НЕК293Т (мкМ)	$EC_{50}$ в клетках СНО (мкМ)
 (Соединение А или соединение 418)	$5,44E-04 \pm 2,30E-04$ (n=3) $2,19E-04 \pm 0,898E-04$ (n=16)	$1,53E-02 \pm 0,464E-02$ (n=6) $0,225E-02 \pm 0,0590E-02$ (n=6)
 (Соединение 19)		
 (Соединение В)	$5,65E-03 \pm 0,386E-03$ (n=2) $0,517E-03 \pm 0,337E-03$ (n=2)	$463E-03 \pm 93,1E-03$ (n=5) $6,05E-03 \pm 2,64E-03$ (n=5)
 (Соединение 222)		
 (Соединение С)	$1,98E-03 \pm 1,30E-03$ (n=2) $1,80E-03 \pm 1,18E-03$ (n=6)	$9,58E-02 \pm 1,49E-02$ (n=5) $7,37E-02 \pm 1,47E-02$ (n=5)
 (Соединение 35)		
 (Соединение D)	$1,05E-02 \pm 0,439E-02$ (n=2) $0,294E-02 \pm 0,0798E-02$ (n=2)	$0,289 \pm 0,0530$ (n=5) $0,136 \pm 0,0326$ (n=5)
 (Соединение D)		

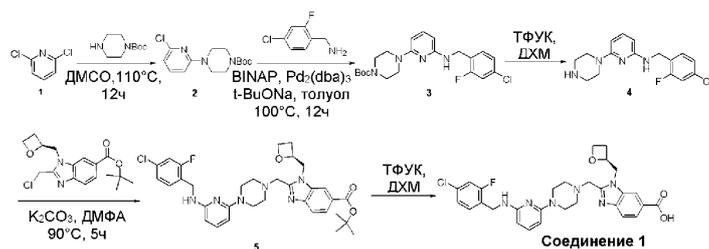
(Соединение 34)		
	1,59E-02 ± 0,924 ± 0,230 0,768E-02 (n=4) 0,985E-02 ± 0,260 ± 0,0380 0,866E-02 (n=5) (n=2)	
(Соединение E)		
		
(Соединение 23)		
	4,12E-04 ± 7,65E-03 (n=1) 3,73E-04 (n=2) ± 3,28E-03 (n=1) 3,93E-04 ± 0,698E-04 (n=2)	
(Соединение F)		
		
(Соединение 221)		
	8,58E-03 ± 0,105 ± 0,0327 1,10E-03 (n=2) ± (n=3) 3,94E-03 ± 0,0426 ± 0,0115 0,971E-03 (n=13)	
(Соединение G)		
		
(Соединение 28)		
	3,00E-04 ± 3,50E-03 ± 0,327E-04 (n=2) ± 0,700E-03 (n=3) 1,68E-04 ± 3,86E-03 ± 0,488E-04 (n=4) ± 1,27E-03 (n=6)	
(Соединение H)		
		
(Соединение 225)		

## Пример 6 Синтез соединений.

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 1)



Соединение 1



## Стадия 1.

В раствор 2,6-дихлорпиридина (10,0 г, 67,6 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (15,1 г, 81,1 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение ночи. Разбавляли смесь водой, экстрагировали ЭА (3×30 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Перекристаллизовывали неочищенный продукт из петролейного эфира (200 мл) с получением трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (9,5 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 298,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,78 мин.

## Стадия 2.

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанамина (176 мг, 1,1 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (297 мг, 1 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 мг, 0,05 ммоль), BINAP (62 мг, 0,1 ммоль) и t-BuONa (288 мг, 3 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 12 ч. Добавляли 50 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×50 мл), промывали соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 76%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 420,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (10 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли 10 мл ледяной воды для гашения реакции. Добавляли водн. NaHCO<sub>3</sub>, доводя pH до 9, затем экстрагировали раствор ЭА (3×40 мл), промывали соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением N-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (120 мг, 43%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 321,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,72 мин.

## Стадия 4.

В раствор N-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (120 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль, синтез описан в международной заявке WO 2018/109607, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки); значения оптического вращения, [α]<sub>25,0°C</sub><sup>589 nm</sup> = -25,02 (c=0,1, MeOH) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 12 ч. Добавляли 60 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×30 мл), промывали соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 620,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

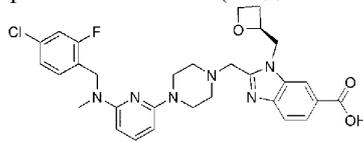
## Стадия 5.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (120 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУК (3 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 6 ч. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (60 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 566,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,48 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,83 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,90-5,82 (m, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,79 (dd, J=7,2, 15,2 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,51-4,46 (t, 1H), 4,41-4,35 (m, 3H), 3,97-3,75 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 8H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензил)(метил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 2)



Соединение 2

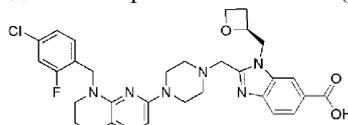
Получали аналогично соединению 1.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 579; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,70 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m,

1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,01 (dd, J=8,0, 26,4 Гц, 1H), 5,27 (dd, J=4,8, 7,2 Гц, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,73 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 5H).

(S)-2-((4-(8-(4-Хлор-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 (соединение 3)



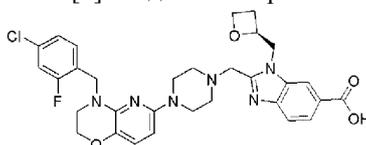
Соединение 3

Получали аналогично соединению 5.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 605,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29-8,25 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=10,1, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,77 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,75 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,28-3,20 (ушир.s, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,59 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,49-2,31 (m, 7H), 1,89-1,80 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)-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 (соединение 4)



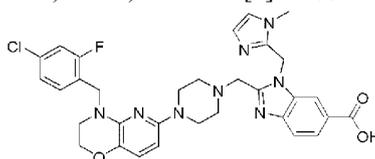
Соединение 4

Получали аналогично соединению 5.

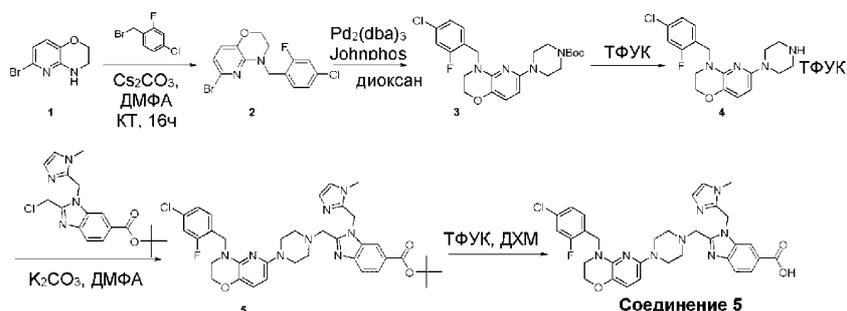
ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 607,6; время удерживания (10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,63 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29-8,25 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,90 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (dd, J=12,8 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,76 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,25-3,15 (ушир.s, 6H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 4H).

2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 5)



Соединение 5



Стадия 1.

В раствор 6-бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (0,5 г, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (0,6 г, 2,5 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 г, 6,9 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 ч. Разбавляли раствор водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 10:1) с получением 6-бром-4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (0,72 г, выход 72,7%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 356,8; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,91 мин.

## Стадия 2.

В раствор 6-бром-4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (200 мг, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (135 мг, 0,73 ммоль), JohnPhos (16 мг, 0,06 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292 мг, 0,90 ммоль, 1,6 экв.). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 5:1) с получением трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,22 ммоль, выход 37,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 462,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (5 мл) при 25°C в течение 2 ч. Разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, доводя pH до 7, и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (65 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 362,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

## Стадия 4.

Нагревали смесь 4-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (40 мг, 0,1 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (32 мг, 0,13 ммоль, синтез описан в международной заявке WO 2018/109607) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132,6 мг, 0,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) до 60°C, перемешивали в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Экстрагировали смесь ЭА (2×10 мл), сушили органический слой Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем флэш-хроматографии Biotage (элюировали ЭА:ПЭ = 1:10) с получением целевого продукта трет-бутил-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (23 мг, 0,03 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 687,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

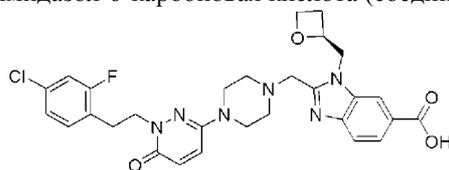
## Стадия 5.

Перемешивали раствор трет-бутил-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (23 мг, 0,03 ммоль) в ДХЭ (3 мл) и ТФУК (1 мл) в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Удаляли растворитель в вакууме и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (6 мг, выход 35%).

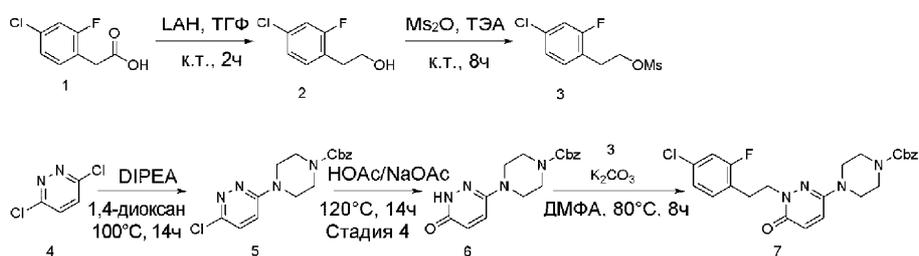
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 631,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,31 мин.

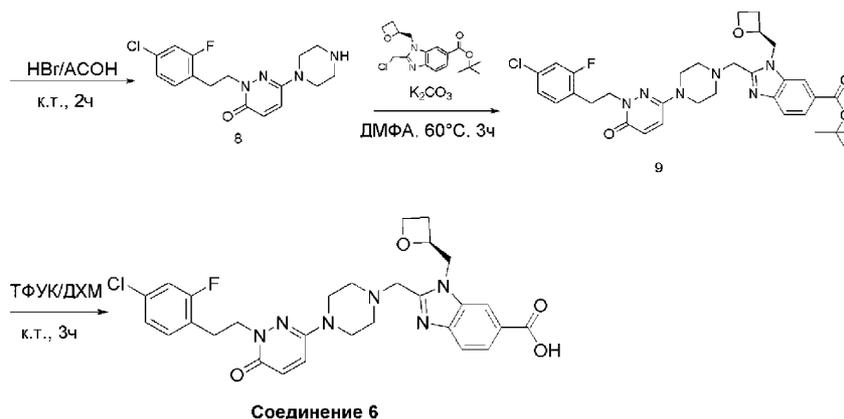
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20-8,17 (ушир.s, 1H), 8,04 (dd, J=8,5 Гц, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,01 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,14-4,20 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,29-3,20 (ушир.s, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 6)



Соединение 6





## Стадия 1.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (1,8 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ЛАН (19 мл, 19,1 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола (1,5 г, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M-18+H]<sup>+</sup> = 157,0, время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

## Стадия 2.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола (1,5 г, 8,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ангидрид метансульфокислоты (2,2 г, 12,9 ммоль) и ТЭА (3,6 мл, 25,8 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 8 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфоната (1,2 г, выход 55%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+Na]<sup>+</sup> = 275,0, время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,79 мин.

## Стадия 3.

В раствор 3,6-дихлорпиридазина (1,0 г, 6,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бензилпиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 7,4 ммоль) и DIPEA (3,6 мл, 20,1 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта бензил-4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 332,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

## Стадия 4.

В раствор бензил-4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,0 ммоль) в НОАс (75 мл) добавляли NaOAc (0,25 г, 3,05 ммоль). Перемешивали смесь при 120°C в течение 16 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме, разбавляли NaHCO<sub>3</sub> (1н., 30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением бензил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 314,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46 мин.

## Стадия 5.

В раствор 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфоната (80 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли бензил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,32 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, выход 67%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 471,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,89 мин.

## Стадия 6.

В раствор бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли HBr/AcOH (33%) (3 мл, 12,37 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. Разбавляли реакционную смесь NaHCO<sub>3</sub>

(100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением 2-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3(2H)-она (60 мг, выход 21%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 336,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,41 мин.

Стадия 7.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3(2H)-она (60 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (60 мг, 0,179 ммоль) и DIPEA (69 мг, 0,54 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 637,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,76 мин.

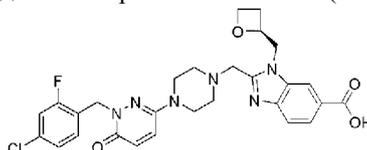
Стадия 8.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (22,8 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 581,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,35 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,37-8,36 (ушир. s, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,11 (ddt, J=10,1, 8,1, 5,1 Гц, 3H), 6,84 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,27 (td, J=7,2, 4,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=13,8, 7,9 Гц, 1H), 4,48 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,29 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,06 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,20 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,11 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 5H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 7)



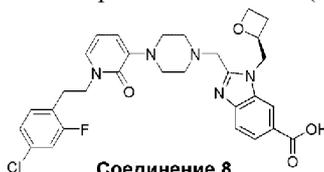
Соединение 7

Получали аналогично соединению 6.

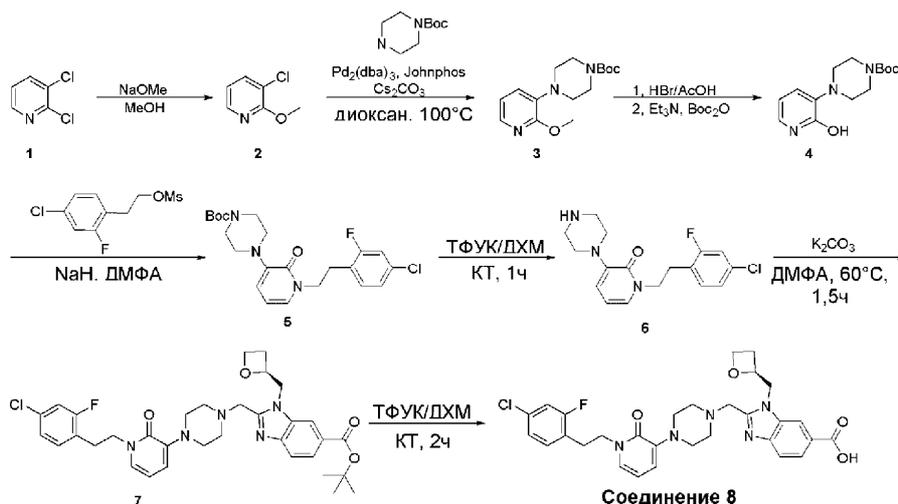
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 567,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,28 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23-8,22 (ушир. s, 1H), 7,87 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (ddd, J=10,2, 9,1, 1,8 Гц, 2H), 6,80 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,21-5,11 (m, 3H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,61 (dd, J=15,4, 2,6 Гц, 1H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,35 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,82 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,22-3,21 (ушир. s, 4H), 2,69 (dt, J=14,1, 8,2 Гц, 1H), 2,57-2,47 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 8)



Соединение 8



## Стадия 1.

В раствор 2,3-дихлорпиридина (5,0 г, 34 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (54 мл, 1н. в MeOH). Кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 5 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали смесь в ледяную воду и доводили pH до 5-6 с использованием HCl (1н. в воде), экстрагировали ЭА (3×50 мл). Собирали объединенные органические слои и концентрировали с получением целевого продукта 3-хлор-2-метоксипиридина (4 г, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

## Стадия 2.

Перемешивали смесь 3-хлор-2-метоксипиридина (500 мг, 3,49 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (845 мг, 4,53 ммоль), Johnphos (208 мг, 0,69 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (320 мг) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,45 г, 10,47 ммоль) в диоксане (20 мл) при 100°C в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Разбавляли смесь ЭА (50 мл), фильтровали через подложку с целитом, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем флэш-хроматографии Biotage (ЭА/ПЭ = 1/30) с получением целевого продукта трет-бутил-4-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, выход 96%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 294,0, время удерживания = 1,62 мин.

## Стадия 3.

Кипятили раствор трет-бутил-4-(2-метоксипиридин-3-ил) пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,41 ммоль) в HBr (40% в AcOH, 10 мл) с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ собирали твердое вещество. Растворяли твердое вещество в ДХМ (15 мл), затем последовательно добавляли Et<sub>3</sub>N (3,1 мл, 4 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (2,43 г, 2 экв.) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Концентрировали раствор и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = 1/4) с получением целевого продукта трет-бутил-4-(2-гидроксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, выход 63,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 280,0, время удерживания = 1,27 мин.

## Стадия 4.

В раствор трет-бутил-4-(2-гидроксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 1,43 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (68 мг, 60% в масле, 1,2 экв.) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 ч. Затем за один раз добавляли 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфонат (722 мг). Перемешивали реакционный раствор при КТ в течение ночи. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, выход 2,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 435,9, время удерживания = 1,75 мин.

## Стадия 5.

В раствор трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, 0,039 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в нас. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (3×20 мл), сушили объединенные органические слои Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперазин-1-ил)пиридин-2(1H)-она (12 мг, выход 92,3%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 336,0, время удерживания = 1,31 мин.

## Стадия 6.

Нагревали смесь 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперазин-1-ил)пиридин-2(1H)-она (12 мг,

0,035 ммоль), трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (15 мг, 0,041 ммоль) и  $K_2CO_3$  (27 мг, 0,020 ммоль) в  $CH_3CN$  (3 мл) до 60°C и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в воду и экстрагировали ДХМ (3×20 мл), сушили объединенные органические слои над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, выход 90%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 636,0$ , время удерживания 1,79 мин.

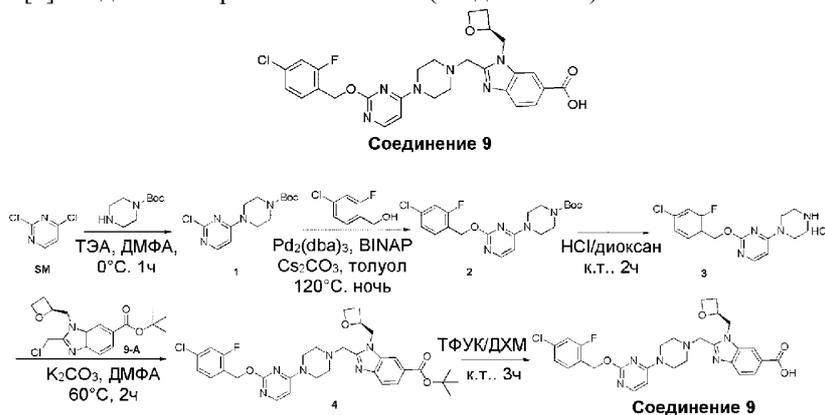
Стадия 7.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в насыщенный водн.  $NaHCO_3$  и экстрагировали ДХМ (3×20 мл), сушили объединенные органические слои  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (3,3 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 579,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,21 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,25-8,29 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd,  $J=7,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,35 (dd,  $J=7,2, 1,6$  Гц, 1H), 7,26 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,20 (dd,  $J=6,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,06 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,62-4,78 (m, 2H), 4,36-4,49 (m, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,98 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,80 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,95-3,00 (m, 6H), 2,57-2,67 (m, 4H), 2,39-2,44 (m, 2H).

(S)-2-((4-(2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9)



Стадия 1.

Перемешивали раствор 2,4-дихлорпиримидина (1 г, 6,76 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,38 г, 7,43 ммоль) и ТЭА (1,02 г, 10,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) на ледяной бане в течение 1 ч. Затем перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Разбавляли смесь водой (40 мл), экстрагировали ЭА (3×80 мл). Объединяли органические слои и сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА/0-26%) с получением трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,98 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 299,1$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,70 мин.

Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,36 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (662 мг, 3,69 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (2,18 г, 6,71 ммоль), BINAP (230 мг, 0,336 ммоль) и  $Pd_2(dba)_3$  (172 мг, 0,168 ммоль) в атмосфере  $N_2$  при 120°C в течение 18 ч. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА/0-28%) с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (910 мг, 80%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 423,2$ , время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,50 мин.

Стадия 3.

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (905 мг, 2,14 ммоль) в смеси HCl/диоксан (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Фильтровали реакционную смесь с получением соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперазин-1-

ил)пиримидина и хлороводородной кислоты (745 мг, выход 97%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 323,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1, 55 мин.

Стадия 4.

Перемешивали раствор соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперазин-1-ил)пиримидина и хлороводородной кислоты (37 мг, 0,107 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 0,0893 ммоль) и  $K_2CO_3$  (19 мг, 0,134 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 60°C в течение 2 ч. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (3×30 мл), сушили органический слой  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:5) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (43 мг, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 623,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,04 мин.

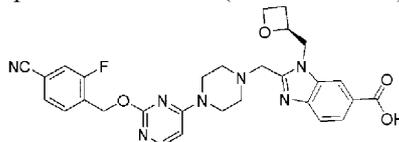
Стадия 5.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (47 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (0,8 мл) при к.т. Перемешивали смесь в течение 1 ч. Упаривали реакционную смесь, растворяли в АСН (4 мл), доводили до pH 7-8 нас. водным  $NaHCO_3$ . Упаривали реакционную смесь, растворяли в ТГФ (1 мл), очищали путем препаративной ВЭЖХ ( $NH_4HCO_3$ ) с получением (S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (15,6 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1, 37 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21-8,20 (ушир.s, 2H), 8,06 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,4 Гц, 2H), 6,18 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23-5,22 (ушир.s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,12 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,49-2,40 (m, 2H).

(S)-2-((4-(2-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10)



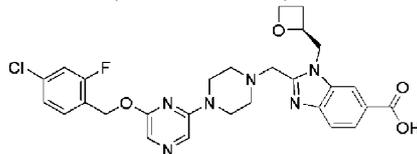
Соединение 10

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 558,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,26 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21-8,20 (ушир.s, 2H), 8,07 (t, J=9,6 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,19 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,69-4,68 (ушир.s, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,10 (dd, J=13,2 11,2 Гц, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,57 (s, 4H), 2,49-2,40 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 11)



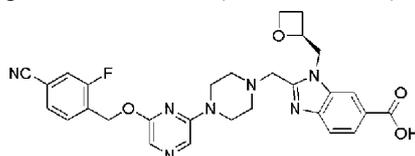
Соединение 11

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 566,9$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,90 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,31 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,66 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,38 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,99 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,82 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,54-3,53 (ушир.s, 4H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(4-Циано-2-фторбензилокси)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 12)



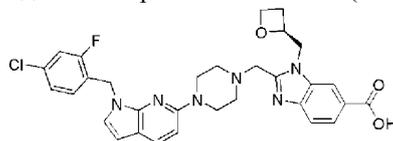
Соединение 12

Получали аналогично соединению 9.

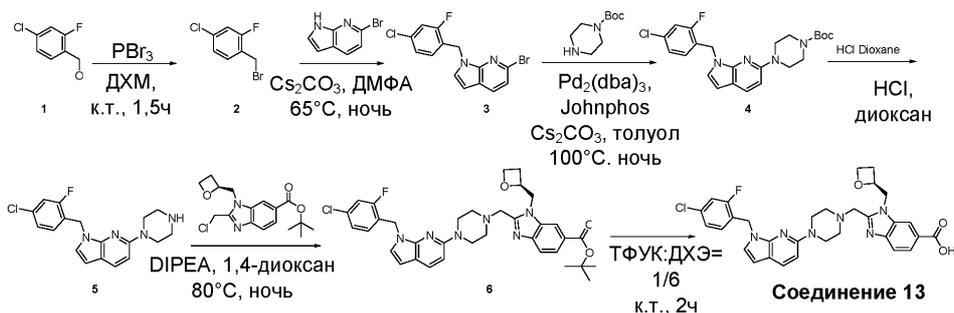
ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 558,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,18 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,14-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,65 (d,  $J=12,7$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=13,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,38 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 3,98 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,81 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,51-3,50 (ушир.s, 4H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,44-2,35 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-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 13)



Соединение 13



Стадия 1.

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанола (3,0 г, 18,69 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли  $PBr_3$  (1,2 мл, 13,1 ммоль) при  $0^\circ C$ . Перемешивали смесь при КТ в течение 1,5 ч. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Гасили реакцию водой (20 мл) при  $0^\circ C$ , экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным  $NaHCO_3$  и соевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (3,0 г, выход 73%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2.

В раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (1,0 г, 5,08 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (5,0 г, 15,3 ммоль) и 6-бром-1h-пирроло[2,3-b]пиридин (1,4 г, 6,1 ммоль). Перемешивали смесь при  $65^\circ C$  в течение ночи. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Гасили реакцию водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением целевого продукта (1,0 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3.

В раствор 6-бром-1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридина (1 г, 2,94 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (657 мг, 3,53 ммоль),  $Cs_2CO_3$  (2,9 г, 8,9 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (269 мг, 0,29 ммоль) и Johnphos (175 мг, 0,59 ммоль). Перемешивали смесь при  $100^\circ C$  в течение ночи. Обрабатывали реакционную смесь, добавляя насыщенный водн.  $NH_4Cl$ , и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением целевого продукта (100 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 444,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,33 мин.

Стадия 4.

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,23 ммоль) в смеси  $HCl$ /диоксан (4н., 10 мл) при  $25^\circ C$  в течение 0,5 ч. Концентрировали смесь с получением целевого продукта (60 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 344,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,49 мин.

Стадия 5.

В раствор 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридина (34 мг, 0,01 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли DIPEA (1 мл, 1 ммоль) и трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (30 мг, 0,09 ммоль). Перемешивали смесь при  $80^\circ C$  в течение ночи. Очищали реакционную смесь путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА =

1:1,  $R_f=0,25$ ), а затем очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 645,2$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2,00 мин.

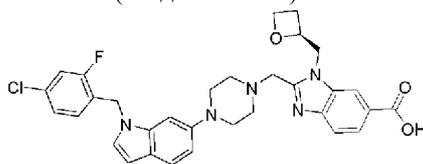
Стадия 6.

Перемешивали раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХЭ (6 мл) при КТ в течение 2 ч. Нейтрализовали смесь до pH ~7 водным аммиаком (0,1 мл) и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (14,1 мг, выход 79,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 589,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,56 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,43 (dd,  $J=10,0$ , 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,66 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,30 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (dt,  $J=7,3$ , 5,0 Гц, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J=15,2$ , 2,5 Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=13,5$ , 7,9 Гц, 1H), 4,38 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 3,99 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,81 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,48-3,47 (ушир.s, 4H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,50-2,43 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 14)



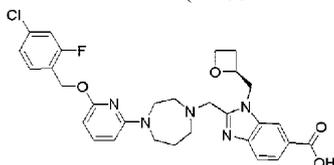
Соединение 14

Получали аналогично соединению 13.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 588,2$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,34 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J=10,1$ , 2,0 Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J=21,0$ , 12,8 Гц, 2H), 6,79 (dd,  $J=8,7$ , 2,0 Гц, 1H), 6,35 (d,  $J=3,1$  Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J=13,3$ , 8,1 Гц, 1H), 4,38 (dt,  $J=9,2$ , 6,0 Гц, 1H), 4,00 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,82 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,08-3,07 (ушир.s, 5H), 2,75-2,54 (m, 5H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,4-дизапан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 15)



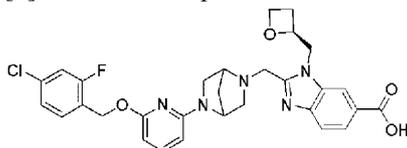
Соединение 15

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 579,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,41 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,76 (s, 1H), 8,22-8,25 (ушир.s, 1H), 7,79 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,25 (dd,  $J=6,4$ , 1,6 Гц, 1H), 6,16 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 6,01 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,30-4,97 (m, 5H), 3,85-4,05 (m, 2H), 3,53-3,72 (m, 4H), 2,55-2,80 (m, 5H), 2,23-2,35 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H).

2-((5-(6-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 16)



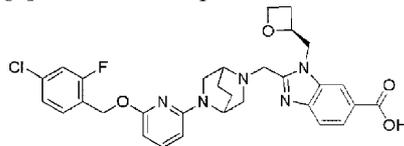
Соединение 16

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 578,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,36 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,32-8,24 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5$ , 1,3 Гц, 1H), 7,71 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,44 (t,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,10 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,05 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,42 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 5,28 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 3H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,65 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 3,52 (dd,  $J=10,6$ , 1,8 Гц, 1H), 3,19 (dd,  $J=10,4$ , 1,6 Гц, 1H), 2,99 (d,  $J=10,2$  Гц, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,19 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,07 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H).

2-((5-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 17)



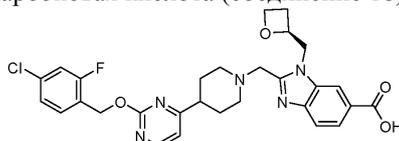
Соединение 17

Получали аналогично соединению 9.

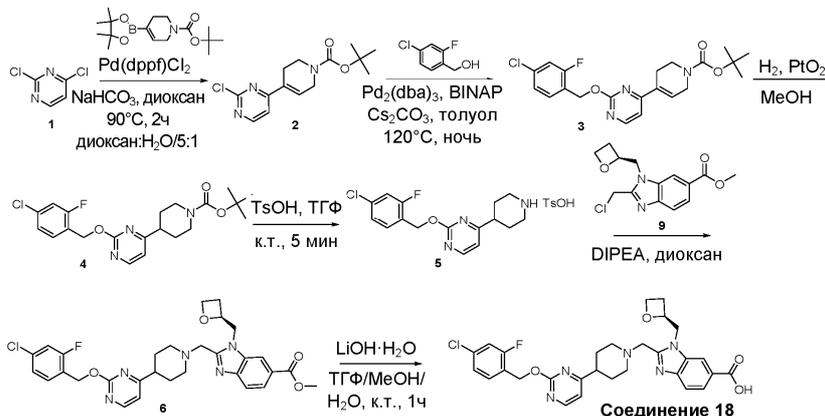
ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 591,6; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,74 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,36-8,33 (ушир.s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,13 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 2H), 5,40-5,31 (m, 2H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,86-4,61 (m, 5H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,98 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,80-3,68 (ушир.s, 2H), 3,59-3,39 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 3H).

(S)-2-((4-(2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 18)



Соединение 18



Стадия 1.

В раствор 2,4-дихлорпиримидина (5 г, 34,01 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата (11,56 г, 37,4 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) добавляли  $NaHCO_3$  (4,29 г, 51,0 ммоль, 1,5 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (497 мг, 3,4 ммоль, 0,04 экв.). Перемешивали смесь в атмосфере  $N_2$  при 90°C в течение 2 ч. Фильтровали смесь и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлорпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата (7 г, 70%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 296,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,83 мин.

Стадия 2.

В смесь трет-бутил-4-(2-(4-хлорпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата (4,0 г, 13,56 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (2,6 г, 16,27 ммоль), BINAP (844 мг, 1,36 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (8,81 г, 27,12 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (622 мг, 0,68 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 18 ч. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 0-25%) с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензил-окси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата (2,7 г, 47%) в виде бледного желтоватого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 420,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,22 мин.

Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,477 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли  $PtO_2$  (20 мг), перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1,5 ч. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензил-окси)пиримидин-4-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 50%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 422,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,15 мин.

## Стадия 4.

В раствор трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,021 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли p-TsOH (203 мг, 1,07 ммоль), перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 15 мин. Концентрировали смесь с получением соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперидин-4-ил)пиримидина и 4-метилбензолсульфонокислоты (96 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 321,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,42 мин.

## Стадия 5.

Перемешивали раствор соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперидин-4-ил)пиримидина и 4-метилбензолсульфонокислоты (96 мг, 0,16 ммоль), (S)-метил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (53 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (12 мл) при 60°C в течение 1,5 ч.

Упаривали смесь, разбавляли ЭА (60 мл), промывали водой (20 мл×2), сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-метил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг, 26%) в виде бледно-белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 580,0$ , время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,96 мин.

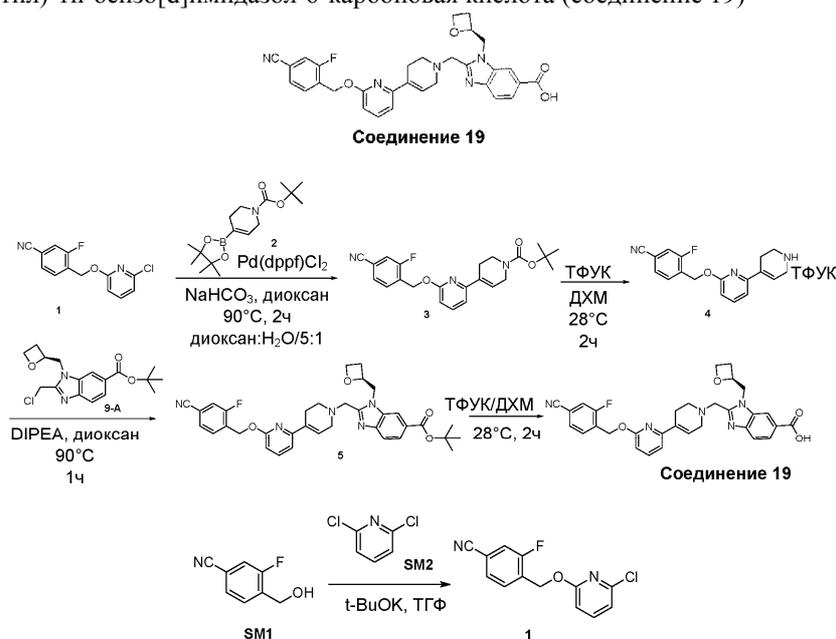
## Стадия 6.

В раствор (S)-метил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,0345 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и  $H_2O$  (1 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (8 мг, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Упаривали смесь, разбавляли водой (0,5 мл), доводили до pH 6 водн. HCl (1н.), концентрировали раствор и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (9,3 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 566,0$ , время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,51 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,25-8,24 (ушир.s, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,09 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,82 (dd, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=6, 5,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,80 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,87 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,44 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 19)



## Стадия 1.

В перемешиваемую суспензию t-BuOK (31,3 г, 279,7 ммоль) в ТГФ (500 мл) по частям добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (28,1 г, 186,5 ммоль) при температуре 10-15°C. Перемешивали смесь при 15°C в течение 45 мин, в реакционную смесь добавляли несколько порций 2,6-дихлорпиримидина (23,0 г, 155,4 ммоль) при 15°C и перемешивали смесь при 15°C в течение 18 ч. Вы-

ливали смесь в водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1000 мл). Добавляли  $\text{EtOAc}$  (1000 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Фильтровали смесь через подложку с целитом. Отделяли органический слой и экстрагировали водн. слой  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 600$  мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{ПЭ}/\text{EtOAc} = 10/1$ ) с получением 4-((6-хлорпиридин-2-илокси)метил)-3-фторбензонитрила (26,0 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67-7,63 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,59-7,55 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 7,40-7,37 (dd,  $J_1=9,2$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 6,97-6,95 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,75-6,73 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,48 (s, 2H).

Стадия 1а.

Перемешивали смесь 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (1 г, 3,81 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,29 г, 4,19 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (278,3 мг, 0,38 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (479,69 мг, 5,71 ммоль) в диоксане (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 г, 222,22 ммоль) в течение 2 ч при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом, промывая  $\text{EtOAc}$ , и концентрировали объединенный органический остаток в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/ $\text{EtOAc} = 0-11\%$ ) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,63 ммоль, выход 95,4%) в виде бледно-желтой жидкости.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,1$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,22 мин.

Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,66 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли ТФУК (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл). Перемешивали реакционную смесь при  $28^\circ\text{C}$  в течение 2 ч.

После завершения взаимодействия, которое определяли путем ЖХМС, концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением соли ТФУК 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (1,8 г, 3,94 ммоль) в виде бледной желтоватой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,42 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (340 мг, 0,80 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (225 мг, 670 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (216,42 мг, 1,67 ммоль) в диоксане (10 мл) в течение 1 ч при  $90^\circ\text{C}$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/ $\text{EtOAc} = 20/1$ ) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (366 мг, 0,31 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 610,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,87 мин.

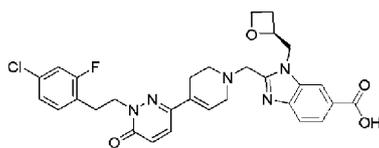
Стадия 4.

В раствор трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (180 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (6 мл) медленно добавляли ТФУК (2,96 г, 25,96 ммоль, 2 мл) в ДХМ (2 мл) при  $28^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением (S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (54 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,2$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,42 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,73-12,72 (ушир.s, 1H), 8,27-8,26 (ушир.s, 1H), 7,90 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,5$ , 1,5 Гц, 1H), 7,69 (dt,  $J=13,2$ , 8,0 Гц, 4H), 7,10 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,85-6,61 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,40 (ddt,  $J=11,9$ , 8,9, 6,0 Гц, 2H), 4,07 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,73 (d,  $J=2,5$  Гц, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 20)



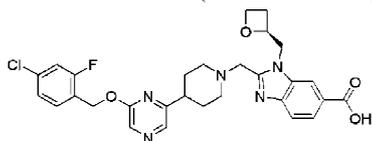
Соединение 20

Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 578,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,34 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,35 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 8,00 (dd,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,74 (dd,  $J=23,2$ , 9,2 Гц, 2H), 7,10 (ddt,  $J=10,1$ , 8,1, 5,0 Гц, 3H), 6,90 (d,  $J=9$ , 8 Гц, 1H), 6,41-6,40 (ушир.s, 1H), 5,23 (tt,  $J=7,2$ , 3,6 Гц, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,72 (dd,  $J=15,4$ , 2,5 Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=13,9$ , 7,9 Гц, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,42 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,17 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,29-3,28 (ушир.s, 2H), 3,14 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,36-2,35 (ушир.s, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пириазин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 21)



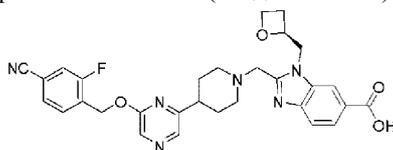
Соединение 21

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 566,0; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,45 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=3,4$  Гц, 2H), 7,80 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,49 (dd,  $J=10,0$ , 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=8,2$ , 1,7 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,13 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=15,1$ , 2,5 Гц, 1H), 4,51-4,31 (m, 2H), 3,97 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,79 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,02 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,87 (d,  $J=11,3$  Гц, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-Циано-2-фторбензилокси)пириазин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 22)



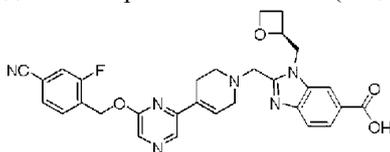
Соединение 22

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 557,1; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,35 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,16-5,04 (m, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,1$ , 7,2 Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=15,1$ , 2,5 Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=13$ , 6, 7,8 Гц, 1H), 4,39 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,79 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,00 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,86 (d,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-Циано-2-фторбензилокси)пириазин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 23)



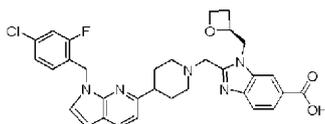
Соединение 23

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 555,0; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,35 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,29-8,18 (m, 2H), 7,91 (dd,  $J=10,0$ , 1,1 Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,2$ , 7,2 Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=15,2$ , 2,7 Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,6$ , 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,93 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 24)



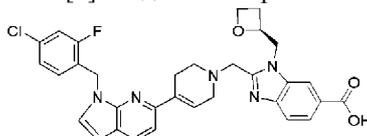
Соединение 24

Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 588,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,41 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,29-8,25 (ушир.s, 1H), 7,88 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 7,45 (dd,  $J=9,9, 1,9$  Гц, 1H), 7,22 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,15 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,45 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,1, 7,4$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,97 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,78 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,02 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,86 (d,  $J=10,9$  Гц, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 25)



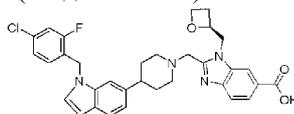
Соединение 25

Получали аналогично соединению 26.

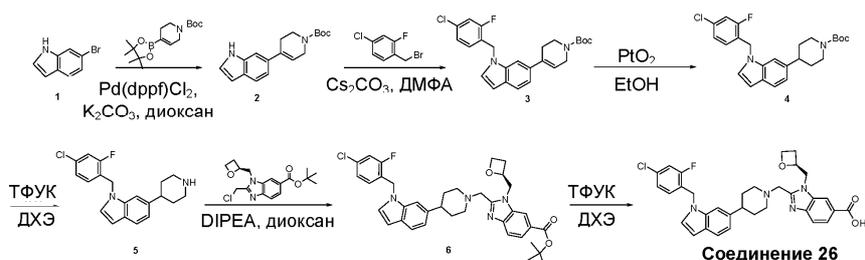
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 586,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,39 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,87 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,22-7,07 (m, 3H), 6,62 (ушир.s, 1H), 6,47 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 5,51 (ушир.s, 2H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,73 (dd,  $J=4,8, 15,2$  Гц, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,15 (dd,  $J=13,6, 49,2$  Гц, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 26)



Соединение 26



Стадия 1.

В раствор трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (618,4 мг, 2 ммоль) в смеси диоксан (30 мл)/ $H_2O$  (5 мл) добавляли 6-бром-1H-индол (392 мг, 2 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (100 мг, 10%) и  $K_2CO_3$  (0,83 г, 6 ммоль). Трижды продували реакционную смесь  $N_2$ , нагревали до  $80^\circ C$  в течение 2 ч. Охлаждали смесь до КТ, гасили реакцию  $H_2O$  (10 мл), экстрагировали  $EtOAc$  (3×30 мл). Сушили объединенные органические слои над  $Na_2SO_4$ , концентрировали с получением трет-бутил-4-(1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (730 мг, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M-55]^+ = 243,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,97 мин.

Стадия 2.

В смесь 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (0,55 г, 2,45 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил-4-(1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,73 г, 2,45 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,4 г, 7,34 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Охлаждали смесь до КТ, гасили реакцию  $H_2O$  (10 мл), экстрагировали  $EtOAc$  (3×30 мл). Сушили объединенные органические слои над  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 30:1) с получением трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-

карбоксилата (730 мг, выход 68%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 441,0; чистота = 62,0% (254 нм); время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,45 мин.

Стадия 3.

В смесь трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли  $PtO_2$  (20 мг, 10%). Трижды продували реакционную смесь  $H_2$  и перемешивали при КТ в течение ночи. Фильтровали смесь и упаривали досуха с получением трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M-55]^+$  = 387,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,42 мин.

Стадия 4.

В смесь трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл, избыток). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха с получением 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперидин-4-ил)-1h-индола (150 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 343,0; чистота = 64,3% (254 нм); время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,01 мин.

Стадия 5.

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,24 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперидин-4-ил)-1h-индол (110 мг, 0,32 ммоль), DIPEA (125 мг, 0,97 ммоль) и NaI (10 мг, 0,067 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 ч. Упаривали смесь досуха, очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 643,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 2,44 мин.

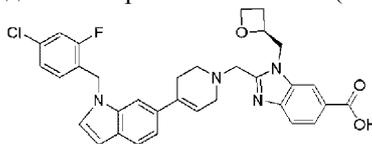
Стадия 6.

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11 мг, 0,017 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха. Растворили остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,8 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 587,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,60 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,81-7,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,37-7,36 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23-7,20 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,43-6,42 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,10-5,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,80-4,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51-4,49 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,39-4,37 (t, J=2,8 Гц, 1H), 3,97-3,93 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,80-3,76 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,02-2,85 (m, 6H), 2,68-2,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 2,22-1,64 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-Хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 21)



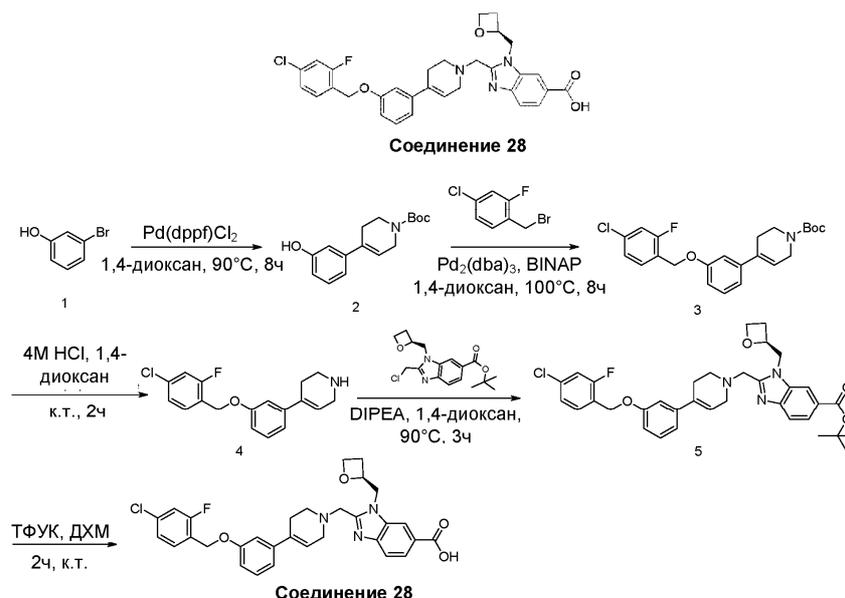
Соединение 27

Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 585,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,60 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,00-7,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,64-7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,03-7,02 (d, J=5,6 Гц, 2H), 6,77-6,73 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,57-6,56 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 4H), 5,16-5,13 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,70-2,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,23 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,05-2,02 (t, J=6,0 Гц, 4H), 1,69-1,60 (m, 4H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 28)



## Стадия 1.

В раствор 3-бромфенола (1,0 г, 5,8 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,9 г, 6,4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,8 г, 11,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (416 мг, 0,58 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 90°C в течение 8 ч. Фильтровали смесь через целит с получением раствора, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×150 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=2:1) с получением трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,51 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,81 мин.

## Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (275 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (223 мг, 1,0 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91,5 мг, 0,1 ммоль) и BINAP (62,2 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 100°C в течение 8 ч. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и разбавляли реакционную смесь водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×150 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением трет-бутил-4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (241 мг, выход 57,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,04 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (322 мг, 0,77 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли  $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (1,2 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением 4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (198 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,61 мин.

## Стадия 4.

В раствор 4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (90 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (85 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,4 моль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×100 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ с получением трет-бутил-(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 618$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,36 мин.

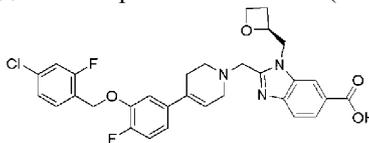
Стадия 5.

В раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФУК (2 мл, 26,93 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением (S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (18,5 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,0$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,40 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,21-8,20 (ушир.s, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J=6,3, 5,6, 2,0 Гц, 3H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,89 (dd, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 6,13-6,12 (ушир.s, 1H), 5,28 (dd, J=9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,92 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,63 (dd, J=13,4, 8,2 Гц, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,14 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,25 (d, J=2,4 Гц, 2H), 2,80 (ddd, J=22,5, 12,9, 7,2 Гц, 3H), 2,62-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 29)



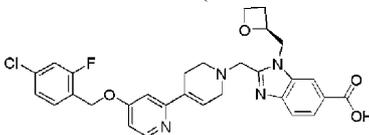
Соединение 29

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580,0$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,59 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,26-8,25 (ушир.s, 1H), 7,82 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,52 (dd, J=9,9, 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,17 (dd, J=11,2, 8,6 Гц, 1H), 7,02-7,01 (ушир.s, 1H), 6,16-6,15 (ушир.s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,06 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=14,8, 6,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J=12,4 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,2, 7,9 Гц, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,19-3,18 (ушир.s, 2H), 2,75-2,74 (ушир.s, 2H), 2,66 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,41 (d, J=8,4 Гц, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 30)



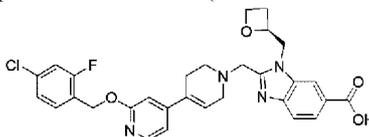
Соединение 30

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,2$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,29 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,33 (d, J=6,2 Гц, 2H), 8,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (t, J=8,3 Гц, 2H), 7,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,59-6,58 (ушир.s, 1H), 5,25 (s, 3H), 4,96 (m, 1H), 4,74 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=15,0, 5,9 Гц, 1H), 4,19 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,88-2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,67-2,66 (ушир.s, 2H), 2,53 (m, 1H).

(S)-2-((2'-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро[4,4'-бипиридин]-1(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 31)



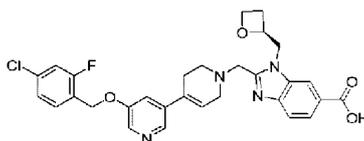
Соединение 31

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,54 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=5,5, 1,5 Гц, 1H), 6,86-6,81 (ушир.s, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,05 (dt, J=6,8, 4,4 Гц, 1H), 4,77 (dd, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,05 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 3H).

(S)-2-((5-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 32)



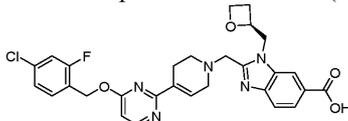
Соединение 32

Получали аналогично соединению 28.

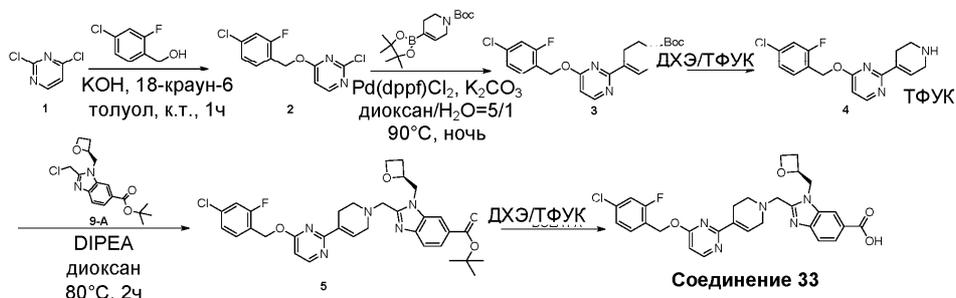
ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 563,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,26 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,25 (dd,  $J=8,9, 1,9$  Гц, 2H), 7,81 (dd,  $J=8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd,  $J=8,2, 1,8$  Гц, 1H), 6,35-6,27 (ушир.s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,3, 7,2$  Гц, 1H), 4,65 (dd,  $J=15,2, 2,7$  Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 3H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 33)



Соединение 33



#### Стадия 1

В раствор 2,4-дихлорпиримидина (1,0 г, 6,8 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (1,2 г, 7,48 ммоль), KOH (419 мг, 7,48 ммоль) и 18-краун-6 (90 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 1 ч. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл), промывали водой (3×50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 0-28%) с получением 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидина (3,6 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 272,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,01 мин.

#### Стадия 2.

В смесь трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,17 г, 10,25 ммоль) в диоксане (100 мл) и  $H_2O$  (20 мл) добавляли 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин (2,8 г, 10,25 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (500 мг, 1,03 ммоль) и  $K_2CO_3$  (4,24 г, 30,76 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение ночи. Упаривали смесь досуха, экстрагировали EtOAc/ $H_2O$ , упаривали органический слой и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 50/1) с получением неочищенного продукта, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (364 мг, выход 8,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 420,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,31 мин.

#### Стадия 3.

В смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,476 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха с получением 4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидина (270 мг, выход 100%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 320,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,74 мин.

#### Стадия 4.

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин (180 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (215 мг, 1,66 ммоль) и NaI (10 мг). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 ч. Упаривали смесь досуха, экстрагировали остаток EtOAc/ $H_2O$  после удаления растворителя с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(4-хлор-2-

фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (86 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 620,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,28 мин.

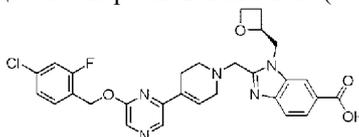
Стадия 5.

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (86 мг, 0,134 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (28 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 564,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,51-8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,26-8,25 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,83-7,80 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,56 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,47 (dd,  $J_1=10,0$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 7,33-7,30 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,82-6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,08-5,05 (dd,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=2,4$  Гц, 1H), 4,83-4,77 (dd,  $J_1=15,2$  Гц,  $J_2=7,2$  Гц, 1H), 4,67-4,62 (dd,  $J_1=15,2$  Гц,  $J_2=2,8$  Гц, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,11-4,07 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,76-2,72 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 34)



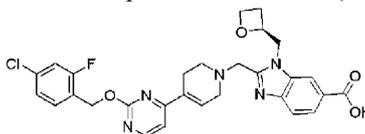
Соединение 34

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 564,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,51 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,86-6,85 (ушир.s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (dd, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47 (dd, J=13,7, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,56-2,55 (ушир.s, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 35)



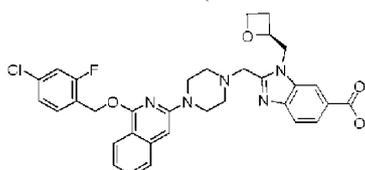
Соединение 35

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 564,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,46 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,15-8,14 (ушир.s, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=4,4, 8 Гц, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,89 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,92-6,91 (ушир.s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,64 (dd, J=8,8, 8 Гц, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,46-3,19 (m, 2H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

(S)-2-((4-(1-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)изохинолин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 36)



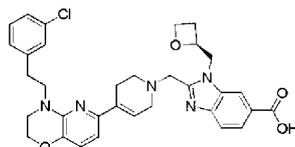
Соединение 36

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 616,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,69 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(3-Хлорфенэтил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 37)



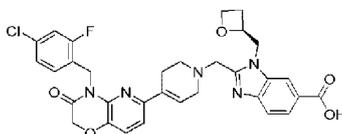
Соединение 37

Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 600,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,55 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,31-8,30 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,28-7,27 (ушир.s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,86 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,53-6,52 (ушир.s, 1H), 5,27 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 4,87 (d,  $J=9,7$  Гц, 1H), 4,74 (dd,  $J=15,4, 2,6$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=13,9, 7,8$  Гц, 3H), 4,48 (dt,  $J=9,2, 6,0$  Гц, 1H), 4,19 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,07 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,95 (d,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,88 (d,  $J=5,5$  Гц, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,67-2,66 (ушир.s, 2H), 2,56-2,49 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 38)



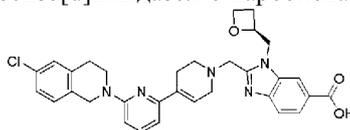
Соединение 38

Получали аналогично соединению 26.

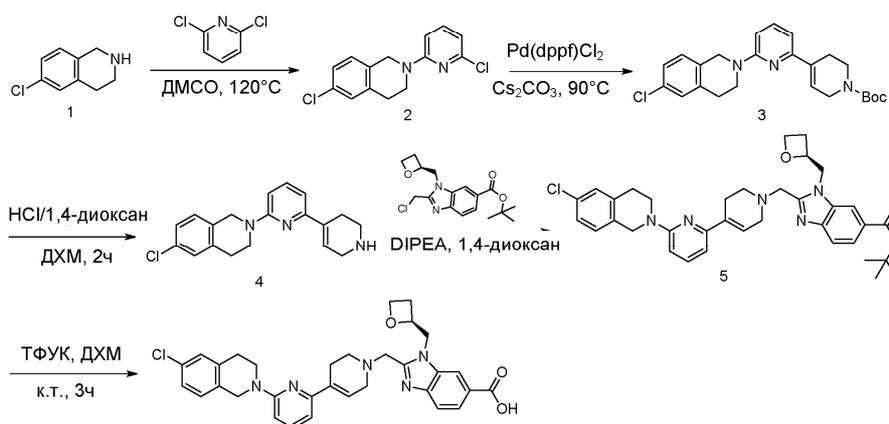
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 618,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08-4,98 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,77 (dd,  $J=15,4, 7,3$  Гц, 1H), 4,62 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=13,7, 7,7$  Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=9,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,04 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,88 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,16 (d,  $J=6,6$  Гц, 2H), 2,70 (dd,  $J=13,3, 8,5$  Гц, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

(S)-2-((6-(6-Хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 39)



Соединение 39



Соединение 39

Стадия 1.

В раствор 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (500 мг, 30 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли 2,6-дихлорпиридин (480 мг, 33 ммоль), перемешивали смесь при 120°C в течение 8 ч. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением 6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (620 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 279$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,23 мин.

## Стадия 2.

В раствор 6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (310 мг, 1,11 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (413 мг, 1,11 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (79 мг, 0,111 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 г, 3,33 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 90°C в течение 8 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×100 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Его очищали путем фильтрования с использованием ПЭ с получением трет-бутил-6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата (157 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 426; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,58 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата (157 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл), перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением 6-хлор-2-(1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (65 мг, выход 54%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 326; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46 мин.

## Стадия 4.

В раствор 6-хлор-2-(1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (65 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (66 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 1 моль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:РА = 3:1) с получением трет-бутил-(R)-2-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 626; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

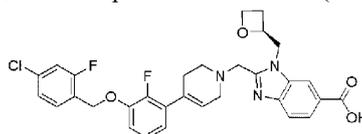
## Стадия 5.

В раствор трет-бутил-(S)-2-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 0,072 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (2 мл, 26,93 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,4 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 570,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35-8,34 (ушир.s, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (t, J=6,9 Гц, 3H), 6,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,67-6,66 (ушир.s, 1H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,89-4,88 (ушир.s, 1H), 4,74 (d, J=17,9 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,21 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,09 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,88 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,78-2,77 (ушир.s, 1H), 2,71-2,70 (ушир.s, 2H), 2,53-2, 52 (ушир.s, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 40)



Соединение 40

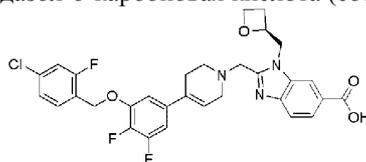
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 580,1; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,41 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J=10,0, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (t, J=6,7 Гц, 1H), 5,94-5,93 (ушир.s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,07 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=14,9, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=14,0, 7,4 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=14,7, 5,8 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-

(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 41)



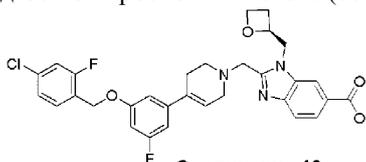
Соединение 41

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 598,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,64 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,62 (dd,  $J=14,9, 8,2$  Гц, 2H), 7,53 (dd,  $J=10,0, 1,9$  Гц, 1H), 7,36 (dd,  $J=8,2, 1,7$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,10 (dd,  $J=11,8, 6,7$  Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,2, 7,2$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=12,7$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,6, 7,7$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=9,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 42)



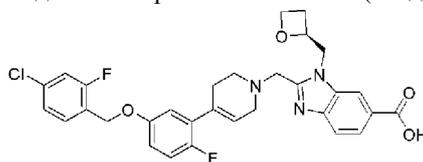
Соединение 42

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 580,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,41 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,53 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 5,13-5,12 (ушир.s, 2H), 4,88 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,73 (dd,  $J=15,3, 2,5$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=13,9, 7,8$  Гц, 1H), 4,47 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,22 (dd,  $J=31,9, 14,1$  Гц, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 3H).

(S)-2-((4-(5-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 43)



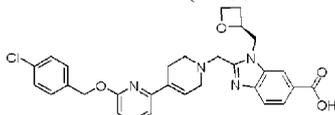
Соединение 43

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 580,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,61 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,26-8,25 (ушир.s, 1H), 7,82 (dd,  $J=1,6, 6,8$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,60 (dd,  $J=8, 8,4$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,34 (dd,  $J=1,6, 6,4$  Гц, 1H), 7,13 (dd,  $J=9,2, 1,6$  Гц, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 5,99-5,98 (ушир.s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,08 (dd,  $J=2, 4,8$  Гц, 1H), 4,82 (dd,  $J=7,2, 8$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=2,4, 12,8$  Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=5,6, 8$  Гц, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,19 (dd,  $J=2, 3,6$  Гц, 2H), 2,75-2,723 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 3H).

(S)-2-(((4-(4-Хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 44)



Соединение 44

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 545,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,55 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,28-8,25 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,47 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,42 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,07 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,65 (dd,  $J=15,2, 2,5$  Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 45)



Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 580,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14-8,12 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,92-7,89 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,83-7,80 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,10-7,08 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,79-6,77 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,07-5,04 (q, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,66-4,62 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,08-4,05 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,93-3,89 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,28-3,21 (t,  $J=18,4$  Гц, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 46)

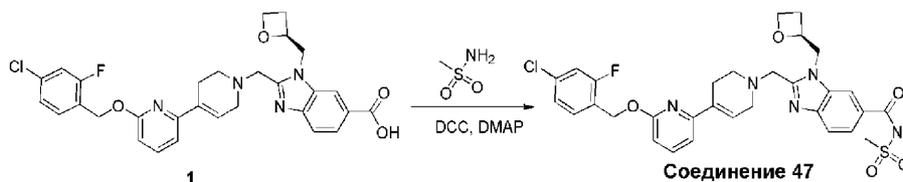


Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 579,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,60 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,28-8,24 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,69 (dt,  $J=14,1$ , 8,2 Гц, 6H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,77 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,75-6,70 (ушир.s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-N-(метилсульфонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 41)

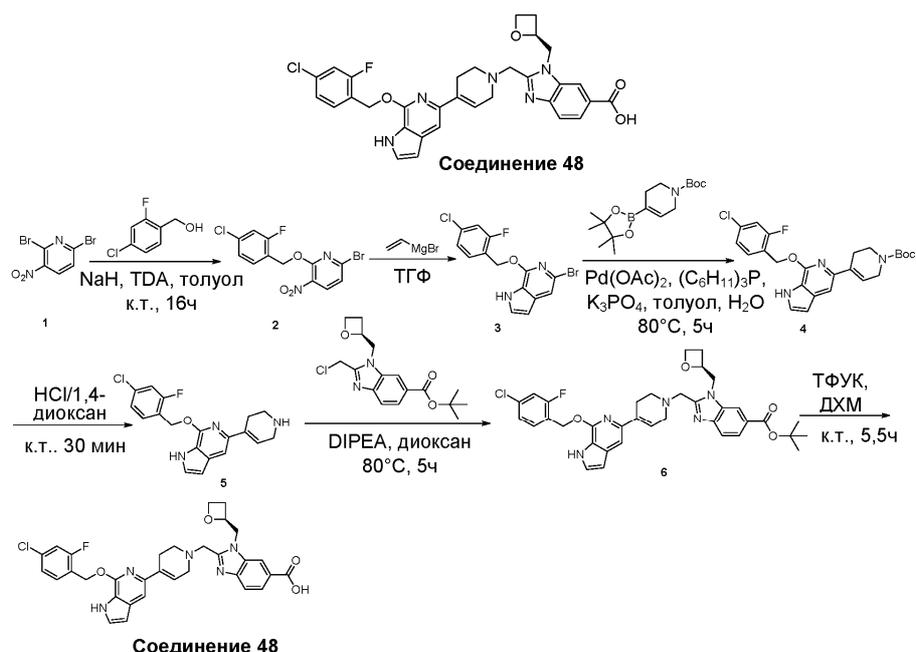


В раствор (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (80 мг, 0,142 ммоль), DMAP (52 мг, 0,426 ммоль) и метансульфонамида (41 мг, 0,426 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли DCC (88 мг, 0,426 ммоль) в ДХМ (3 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 8 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×25 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ ( $NH_4HCO_3$ ) с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-N-(метилсульфонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (27,3 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 640,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,61 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,06-12,05 (ушир.s, 1H), 8,25-8,24 (ушир.s, 1H), 7,83 (dd,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,56 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,48 (dd,  $J=10,0$ , 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,2$ , 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,74 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,18-5,04 (m, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,1$ , 7,4 Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=15,1$ , 3,0 Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=13,7$ , 7,6 Гц, 1H), 4,39 (dt,  $J=9,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,13 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,28 (d,  $J=9,7$  Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,79-2,78 (ушир.s, 2H), 2,69 (dd,  $J=12,6$ , 4,8 Гц, 1H), 2,54-2,53 (ушир.s, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(7-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 48)



## Стадия 1.

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанола (1,2 г, 7,47 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли NaH (350 мг, 8,75 ммоль) при 0°C. Затем в полученную выше смесь добавляли раствор 2,6-дибром-3-нитропиридина (2,0 г, 7,09 ммоль) в толуоле (15 мл), а после него TDA (200 мг, 0,7 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 16 ч, гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (2×50 мл). Промывали органическую фазу нас. NH<sub>4</sub>Cl. Выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением целевого продукта (1,6 г, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+Na]<sup>+</sup> = 382,9; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,02 мин.

## Стадия 2.

В раствор 6-бром-2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3-нитропиридина (1,0 г, 2,77 ммоль) в ТГФ добавляли бромид винилмагния (1н. в ТГФ, 8,5 мл, 8,30 ммоль) при -70°C. Перемешивали реакционную смесь при -70°C в течение 3 ч. Гасили реакцию водн. NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (3×50 мл). Промывали объединенные органические фазы нас. NH<sub>4</sub>Cl. Сушили органическую фазу Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали и очищали остаток путем флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением целевого продукта (300 мг, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 354,6; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,17 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь 5-бром-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1h-пирроло[2,3-c]пиридина (100 мг, 0,32 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (120 мг, 0,39 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 мг, 0,06 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 мг, 1,04 ммоль), трициклогексилфосфина (9 мг, 0,03 ммоль), толуола (3 мл) и воды (0,3 мл) при 80°C в течение 5 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, фильтровали и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 457,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,25 мин.

## Стадия 4.

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1h-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4н., 5 мл) при КТ в течение 30 мин. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель с получением ожидаемого продукта (40 мг, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 357,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,52 мин.

## Стадия 5.

Перемешивали раствор 7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1h-пирроло[2,3-c]пиридина (40 мг, 0,11 ммоль), трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (40 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) в диоксане (5 мл) при 80°C в течение 5 ч. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением ожидаемого продукта (10 мг, выход 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 657,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,92 мин.

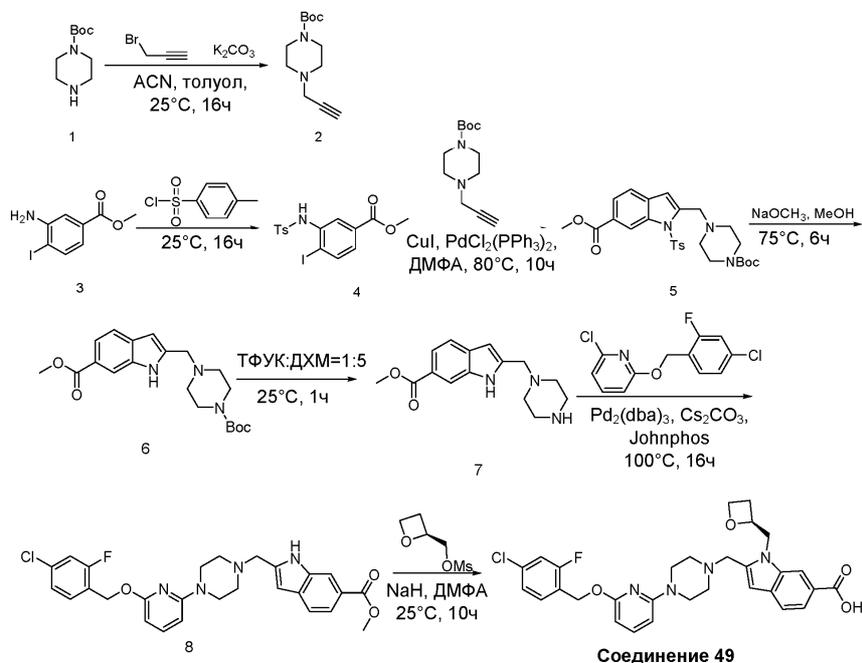
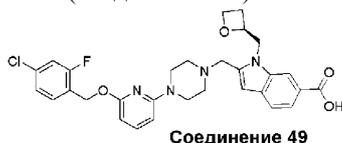
## Стадия 6.

В раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1h-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5,5 ч. Упаривали ДХМ и избыток ТФУК и получали бледно-желтый раствор в ДМФА. Очищали раствор в ДМФА путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (1,3 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 602,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,78-11,71 (ушир.s, 1H), 8,27-8,21 (ушир.s, 1H), 7,82 (dd,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,70 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39 (t,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,47-6,41 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,66 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,1$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-индол-6-карбоновая кислота (соединение 49)



## Стадия 1.

В раствор трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (30 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (7,42 г, 53,6 ммоль, 2,0 экв.), охлаждали смесь до 0°C, затем в перемешиваемую реакционную смесь по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (3,2 мл, 37,52 ммоль, 1,4 экв.) в толуоле (0,8 мл) в течение 10 мин при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 ч. Фильтровали смесь и упаривали фильтрат, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(проп-2-инил)пиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 8,5 ммоль, выход 32%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 225,1$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,43 мин.

## Стадия 2.

В раствор метил-3-амино-4-йодбензоата (2,0 г, 7,2 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,1 г, 10,8 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 ч. Затем подкисляли реакционную смесь водн. HCl (2н., 30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и промывали солевым раствором (200 мл). Сушили объединенные органические слои над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0 до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-4-йод-3-(4-метилфенилсульфонамидо)бензоата (1,64 г, 3,8 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 453,5$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,94 мин.

Стадия 3.

В раствор метил-4-йод-3-(4-метилфенилсульфонамидо)бензоата (1,0 г, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(проп-2-инил)пиперазин-1-карбоксилат (0,78 г, 3,5 ммоль), триэтиламин (1,0 мл, 6,9 ммоль),  $CuI$  (35 мг, 0,2 ммоль, 0,08 экв.) и  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (81 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 10 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0% метанола до 50% метанола в дихлорметане) с получением метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-тозил-1h-индол-6-карбоксилата (0,89 г, 1,69 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 527,7$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,69 мин.

Стадия 4.

В раствор метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-тозил-1h-индол-6-карбоксилата (890 мг, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (666 мг, 12,2 ммоль), перемешивали смесь и кипятили с обратным холодильником при 75°C в течение 6 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (500 мг, выход 65%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 373,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46 мин.

Стадия 5.

Перемешивали раствор метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (500 мг, 1,34 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (5 мл) при 25°C в течение 1 ч. Разбавляли смесь насыщенным водн.  $NaHCO_3$ , доводя pH до 7, и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением метил-2-(пиперазин-1-илметил)-1h-индол-6-карбоксилата (0,31 г, выход 70%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 273,9$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,06 мин.

Стадия 6.

В раствор метил-2-(пиперазин-1-илметил)-1h-индол-6-карбоксилата (310 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин (370 мг, 2,26 ммоль), JohnPhos (70 мг, 0,23 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (110 мг, 0,11 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (590 мг, 1,81 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0 до 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (54 мг, выход 9,4%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 509,2$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2,35 мин.

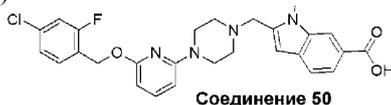
Стадия 7.

Охлаждали раствор метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (54 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (5 мл) до 0°C, затем добавляли  $NaNH$  (5,2 мг, 0,22 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 1 ч. Затем в перемешиваемую реакционную смесь добавляли (S)-оксетан-2-илметил-метансульфонат (44 мг, 0,35 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до 55°C и перемешивали в течение 10 ч. Затем очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ, а после этого путем СФХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-индол-6-карбоновой кислоты (2,3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 565,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,71 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,14-8,05 (ушир.s, 1H), 7,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,29 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,68 (dd, J=15,2, 6,9 Гц, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,83 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,65 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,46-3,43 (m, 4H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 5H).

2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1h-индол-6-карбоновая кислота (соединение 50)

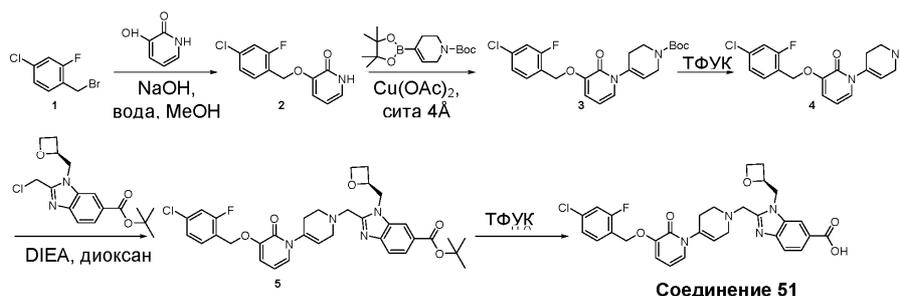
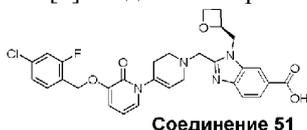


Получали аналогично соединению 49.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 509,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,71 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,06-8,00 (ушир. s, 1H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,08 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 4H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 51)



Стадия 1.

В раствор 3-гидроксипиридин-2(1H)-она (433 мг, 3,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOH (1н., 3,9 мл) при 0°C. В полученную смесь по каплям добавляли раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (669 мг, 3,0 ммоль) в MeOH (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 6 ч. Добавляли ледяную воду (80 мл) для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×30 мл), промывали соевым раствором, сушили  $Na_2SO_4$  и упаривали с получением неочищенного продукта (700 мг, выход 92%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 253,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

Стадия 2.

В раствор 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2(1H)-она (800 мг, 3,16 ммоль) в ДМФА (10 мл) и ДХМ (10 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,95 г, 6,32 ммоль),  $Cu(OAc)_2$  (862 мг, 4,74 ммоль), ТЭА (957 мг, 9,48 ммоль) и сита 4 Å. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 36 ч. Добавляли 50 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА, промывали соевым раствором и сушили  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением трет-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (275 мг, выход 20%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 435,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,68 мин.

Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (60 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. После выпаривания растворителя растворяли неочищенный остаток в диоксане (4 мл), затем добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (90 мг, 0,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 6 ч. Добавляли ледяную воду (60 мл) для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×30 мл), промывали соевым раствором и сушили  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества.

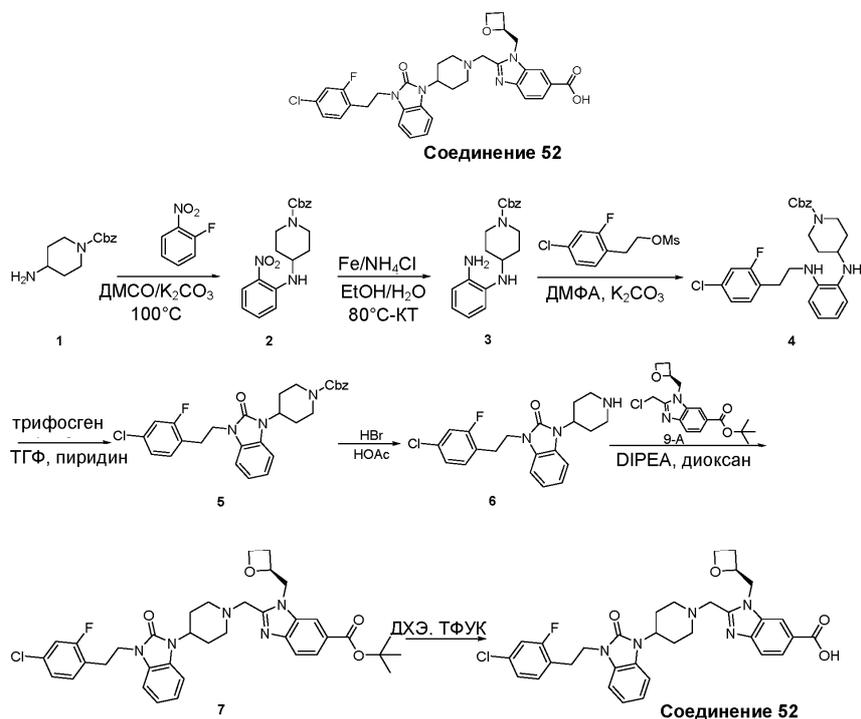
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 635,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 4.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 6 ч. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (3,2 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 578,6$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 52)



#### Стадия 1.

В смесь 1-фтор-2-нитробензола (1,76 г, 12,5 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (2 г, 8,5 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,32 г, 9,6 ммоль). Нагревали реакционную смесь до  $100^\circ C$  в течение ночи. Выливали смесь в ледяную воду, экстрагировали  $EtOAc$  ( $3 \times 50$  мл), объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , после удаления растворителя очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением бензил-4-(2-нитрофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (3 г, выход 98%) в виде желтого маслянистого вещества.

#### Стадия 2.

В смесь бензил-4-(2-нитрофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2 ммоль, 1,0 экв.) в  $EtOH$  (20 мл) и  $H_2O$  (10 мл) добавляли  $Fe$  (1,12 г, 20 ммоль, 10 экв.) и  $NH_4Cl$  (1,07 г, 20 ммоль). Нагревали реакционную смесь до  $80^\circ C$  в течение 15 мин, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Разбавляли смесь  $EtOAc$  (50 мл), фильтровали через целит, экстрагировали  $EtOAc$  ( $3 \times 50$  мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением бензил-4-(2-аминофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, выход 10 0%) в виде темно-коричневого маслянистого вещества.

#### Стадия 3.

В смесь бензил-4-(2-аминофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфонат (0,82 г, 3,23 ммоль),  $K_2CO_3$  (1,19 г, 8,6 ммоль) и  $NaI$  (30 мг, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до  $100^\circ C$  в течение ночи. Охлаждали смесь и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали  $EtOAc$  ( $3 \times 30$  мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , после удаления растворителя очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенэтиламино)фениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, выход 20%) в виде темно-коричневого маслянистого вещества.

#### Стадия 4.

В смесь бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенэтиламино)фениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пиридин (0,33 г, 4,15 ммоль) и трифосген (0,12 г, 0,415 ммоль). Нагревали реакционную смесь до  $50^\circ C$  в течение ночи. Охлаждали смесь и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали  $EtOAc$  ( $3 \times 30$  мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 20:1) с получением бензил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, выход 48%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 508,0$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

## Стадия 5.

В смесь бензил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,4 ммоль) в НОAc (1 мл) добавляли НВг/НОAc (40%, 3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O и доводили до pH 7 насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после удаления растворителя получали 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-1h-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (140 мг, выход 95%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 373,5; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,25 мин.

## Стадия 6.

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (105 мг, 0,312 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-1h-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (140 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль) и NaI (10 мг, 0,1 экв.). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 ч. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 674,1; чистота = 100% (2 54 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,21 мин.

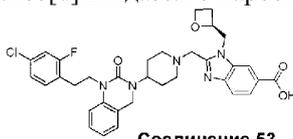
## Стадия 7.

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 66,7 ммоль) в ДХЭ (8 мл) добавляли ТФУК (1 мл, избыток). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (22,4 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

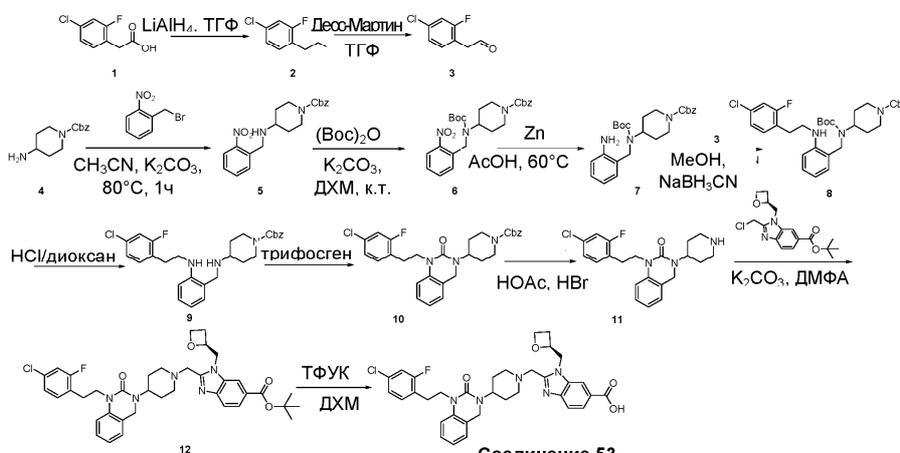
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 618,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,54 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,81-7,78 (dd, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (dd, J<sub>1</sub>=10,0 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,12 (dd, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,04- 6,98 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,05-4,01 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,84-3,80 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,03-2,89 (m, 5H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 5H), 1,64-1,58 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 53):



Соединение 53



Соединение 53

## Стадия 1.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (500 мг, 2,65 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (152 мг, 4 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Гасили реакцию водой при 0°C, экстрагировали смесь ЭА

(3×50 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта (400 мг, выход 86,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M-18+N]^+$  = 157,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

Стадия 2.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанол (400 мг, 2,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (974 мг, 3 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг, выход 63%) в виде желтого маслянистого вещества.

Время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,19 мин.

Стадия 3.

В раствор бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 5,12 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли 1-(бромметил)-2-нитробензол (1 г, 5,12 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,93 г, 15,3 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 4 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=10:1) с получением целевого продукта (1,5 г, выход 87%) в виде белого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 370,2; чистота 96,5% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

Стадия 4.

В раствор бензил-4-(2-нитробензиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,75 г, 8,12 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,66 г, 12,18 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением целевого продукта (1,7 г, выход 89%) в виде белого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M-100+N]^+$  = 370,1; чистота 93% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,88 мин.

Стадия 5.

В раствор бензил-4-(трет-бутоксикарбонил(2-нитробензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,62 ммоль) в AcOH (16 мл) и  $H_2O$  (2 мл) добавляли Zn (460 мг, 7,24 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем, ПЭ:ЭА = 2:1, с получением продукта (1,45 г, выход 91%) в виде белого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 440,3; чистота 98% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 6.

В раствор бензил-4-((2-аминобензил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетальдегид (638 мг, 3,7 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Затем добавляли  $NaN_3CN$  (91 мг, 1,4 ммоль). Продолжали перемешивать смесь в течение 3 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Гасили реакцию водой, экстрагировали смесь ЭА (3×30 мл), промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (100 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 596,2; чистота 100% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,62 мин.

Стадия 7.

В 50 мл круглодонную колбу, содержащую бензил-4-(трет-бутоксикарбонил(2-(4-хлор-2-фторфениламино)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,33 ммоль), добавляли HCl/диоксан (4н., 5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (150 мг, выход 90%).

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 496,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,05 мин.

Стадия 8.

В раствор бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфениламино)бензиламино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (177 мг, 0,60 ммоль) и ТЭА (2 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (140 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 522,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,23 мин.

Стадия 9.

В раствор бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли HBr (1 мл) и AcOH (3 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (90 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+N]^+$  = 388,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

## Стадия 10.

В раствор 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она (90 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (84 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (262 мг, 0,69 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 30 мин. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества.

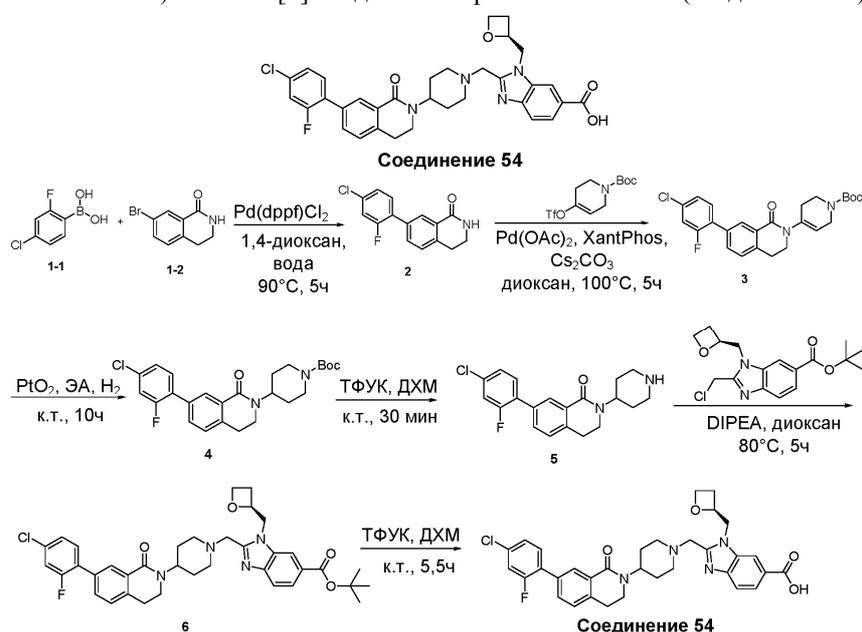
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 388,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,96 мин.

## Стадия 11.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,3 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (4,5 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 631,2$ ; чистота 95,9% (2 54 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

(S)-2-((4-(7-(4-Хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)-метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 54):



## Стадия 1.

В раствор 7-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (436 мг, 2,50 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (678 мг, 3,00 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (183 мг, 0,25 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,83 г, 5,62 ммоль) и воду (3 мл) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч. Затем охлаждали реакционную смесь до КТ, фильтровали и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:2) с получением целевого продукта (350 мг, выход 51%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 275,8$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

## Стадия 2.

В раствор 7-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (100 мг, 0,36 ммоль) и трет-бутил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (180 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 мг, 0,04 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мг, 0,46 ммоль) и XantPhos (25 мг, 0,04 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч и охлаждали до КТ. Фильтровали реакционную смесь и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:2) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+Na]^+ = 478,6$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,19 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (80 мг, 0,18 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (5 мг, 0,02 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в атмосфере водорода в течение 10 ч. Фильтровали реакционную смесь и упаривали фильтрат. Очищали остаток путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 3:2) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 10%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 458,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,06 мин.

Стадия 4.

В раствор трет-бутил-4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1,0 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 30 мин. Анализ ЖХМС смеси указывал на завершение взаимодействия. Упаривали смесь с получением ожидаемого продукта (25 мг, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества и использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 359,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

Стадия 5.

В раствор 7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (25 мг, 0,07 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (25 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (10 мг, выход 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 658,9$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,95 мин.

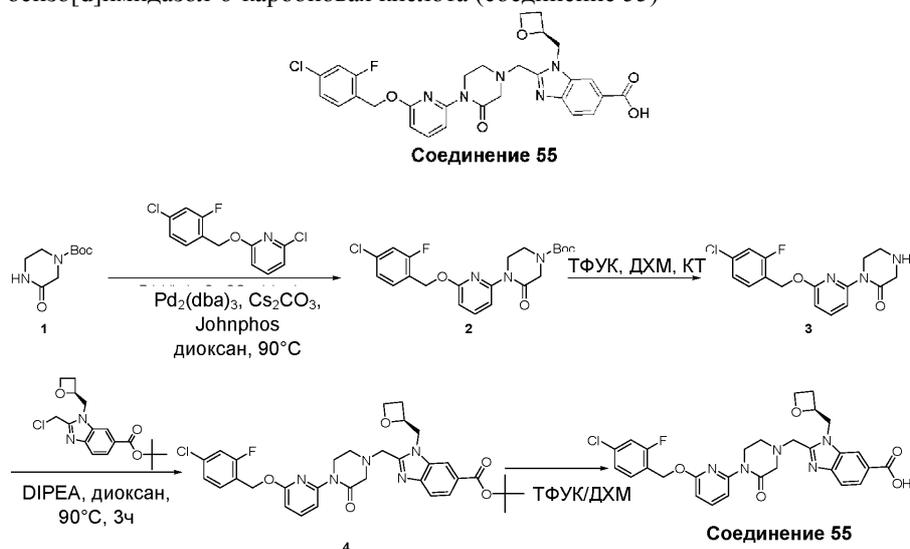
Стадия 6.

В раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5,5 ч. Концентрировали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (5,7 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 603,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,52 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиперидин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 55)



Стадия 1.

В раствор трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиперидин (182 мг, 0,67 ммоль), JohnPhos (40 мг, 0,13 ммоль)  $Pd_2(dba)_3$  (31 мг, 0,03 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (349 мг, 1,07 ммоль).

Перемешивали смесь при 90°C в течение 12 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1) с получением трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиперидин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (70 мг, выход 16%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 462,7$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2,22 мин.

Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиперидин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 1 ч. Разбавляли смесь насыщенным водн.  $NaHCO_3$ , доводя pH до 7, экстрагировали ДХМ

(3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она (40 мг, 0,12 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 335,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

Стадия 3.

В раствор 1-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она (40 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]-имидазол-5-карбоксилат (40 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (46 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]-имидазол-5-карбоксилата (35 мг, 0,06 ммоль, выход 46,1%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 635,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

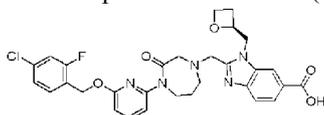
Стадия 4.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (35 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 4 ч. Затем разбавляли смесь водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (11,9 мг, выход 37,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 580,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,43 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29-8,25 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,80 (dd, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,86 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,42 (d, J=16,5 Гц, 2H), 2,93 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 56)



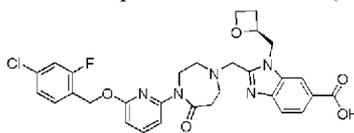
Соединение 56

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 594,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,47 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=10,0, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=13,6, 4,8 Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,02 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=13,8, 7,4 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=14,9, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (d, J=13,9 Гц, 1H), 4,04 (d, J=13,9 Гц, 3H), 3,77 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,85 (s, 2H).

((S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 51)



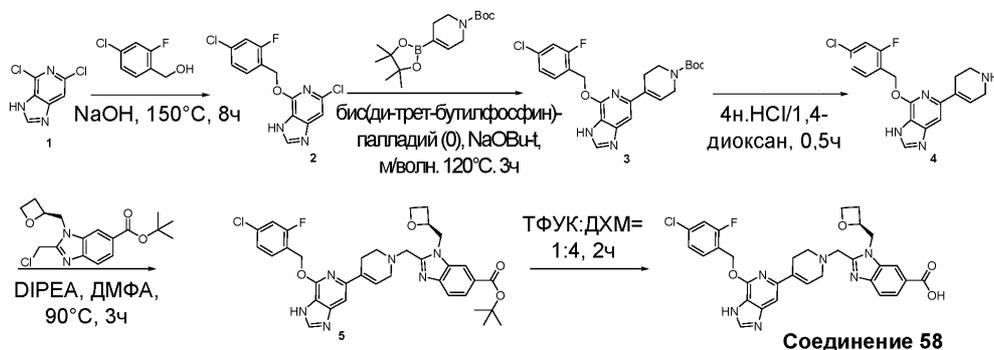
Соединение 57

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 594,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,40 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29-8,25 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,32-5,23 (m, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,77 (dd, J=15,3, 7,4 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=15,2, 2,4 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,04 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 58)



## Стадия 1.

В смесь 4,6-дихлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (500 мг, 2,67 ммоль) и NaOH (642 мг, 8,02 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (1,3 г, 16,04 ммоль) и перемешивали смесь при 150°C в течение 8 ч. Разбавляли смесь водой и добавляли ТФУК, доводя pH до 7, экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 1:5) с получением целевого продукта (400 мг, выход 40%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 312,0, 314,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,58 мин.

## Стадия 2.

Перемешивали смесь 6-хлор-4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (200 мг, 0,64 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (238 мг, 0,72 ммоль), бис-(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (33 мг, 0,064 ммоль) и t-BuONa (185 мг, 1,92 ммоль) в ДМФА (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при 120°C в течение 3 ч при микроволновом облучении. Концентрировали смесь с получением остатка, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (60 мг, выход 20%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 459,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,90 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали раствор трет-бутил-4-((4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4н., 1 мл) при 25°C в течение 0,5 ч. Концентрировали реакцию смесь с получением остатка (45 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 358,9, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,28 мин.

## Стадия 4.

В раствор 4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (45 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (40 мг, 0,119 ммоль, 0,950 экв.) и DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль, 10 экв.). Очищали реакцию смесь путем ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1, R<sub>f</sub>=0,25) с получением целевого продукта (40 мг, 0,06 ммоль, выход 40%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 659,7, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,77 мин.

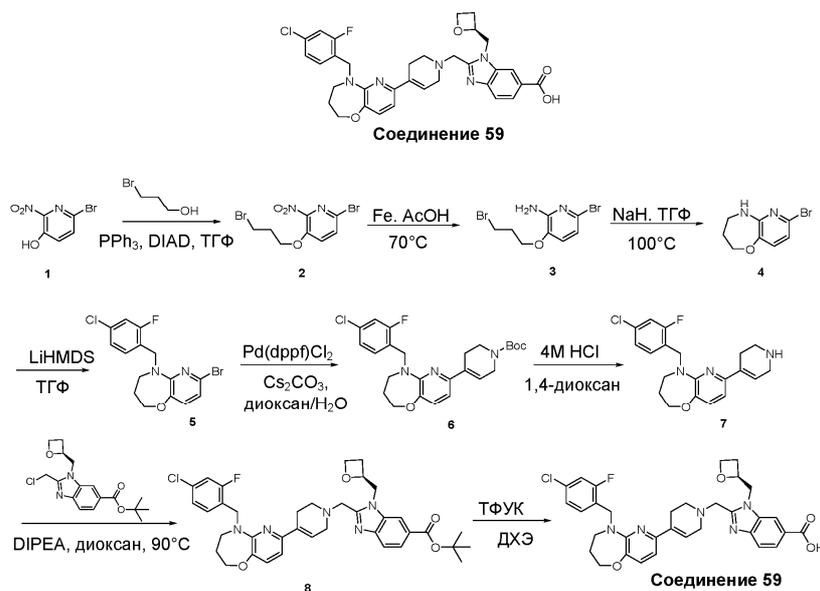
## Стадия 5.

Перемешивали раствор трет-бутил-(S)-2-((4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (4 мл) при 20°C в течение 2 ч. Нейтрализовали смесь до pH 7 при помощи водн. раствора аммиака (0,1 мл) и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (10,6 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 603,2, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,24 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,60-5,58 (ушир.s, 2H), 5,34-5,18 (m, 1H), 4,88 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 4,47 (dt, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,18 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,27 (d, J=21,8 Гц, 2H), 2,88 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,79 (dt, J=22,0, 7,9 Гц, 1H), 2,60-2,58 (ушир.s, 2H), 2,51 (dd, J=19,2, 8,3 Гц, 1H).

(S)-2-((4-(5-(4-Хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 59):



#### Стадия 1.

В раствор 3-бромпропан-1-ола (1,5 г, 10,8 ммоль), 6-бром-2-нитропиридин-3-ола (2,6 г, 11,9 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (4,3 г, 16,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли DIAD (3,3 г, 16,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 24 ч. Добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×70 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 8/1) с получением 6-бром-3-(3-бромпропокси)-2-нитропиридина (2,95 г, выход 80,4%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340,9$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

#### Стадия 2.

В раствор 6-бром-3-(3-бромпропокси)-2-нитропиридина (2,5 г, 7,35 ммоль) в АсОН (80 мл) добавляли Fe (3,29 г, 58,8 ммоль). Перемешивали смесь при 70°C в течение 2 ч. Концентрировали реакционный раствор в вакууме с получением неочищенного продукта. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1) с получением 6-бром-3-(3-бромпропокси)пиридин-2-амина (1,2 г, выход 52,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,9$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

#### Стадия 3.

В раствор 6-бром-3-(3-бромпропокси)пиридин-2-амина (0,4 г, 1,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (0,103 г, 2,58 ммоль) при 0°C. Нагревали смесь до 100°C и перемешивали в течение 24 ч. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением 7-бром-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (160 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229,0$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,17 мин.

#### Стадия 4.

Растворяли 7-бром-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин (110 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (6 мл) и охлаждали до -50°C. В реакционную смесь по каплям добавляли LiHMDS (0,48 мл, 0,96 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (160 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -50°C. Нагревали смесь до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением 7-бром-5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (72 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370,9$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,33 мин.

## Стадия 5.

В раствор 7-бром-5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина (70 мг, 0,19 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (87 мг, 0,28 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (5 мл) H<sub>2</sub>O (1,3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C. Перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением трет-бутил-4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (61 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 474,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 4,10 мин.

## Стадия 6.

Растворяли трет-бутил-4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (45 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (3 мл). В реакцию смесь добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4н.) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Разбавляли смесь ДХМ (10 мл) и в полученную выше реакцию смесь добавляли DIPEA (1 мл). Концентрировали раствор с получением целевого продукта 5-(4-хлор-2-фторбензил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина (40 мг, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 374,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,65 мин.

## Стадия 7.

Перемешивали смесь 5-(4-хлор-2-фторбензил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина (35 мг, 0,094 ммоль), трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (38 мг, 0,113 ммоль), DIPEA (121 мг, 0,94 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 60°C в течение 3 ч. В реакционный раствор добавляли MeOH (1 мл). Очищали раствор путем препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (12 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 674,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,48 мин.

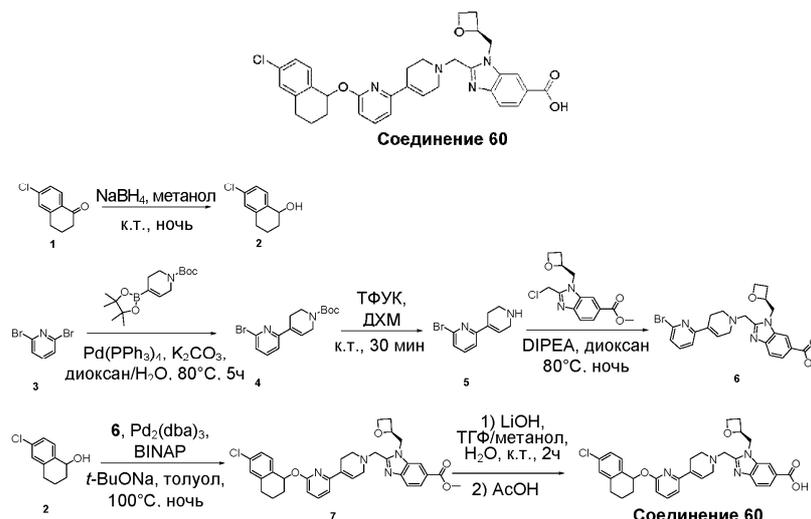
## Стадия 8.

Растворяли трет-бутил-(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (12 мг, 0,018 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУК (0,5 мл) и ДХЭ (4 мл). Перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 8 ч. Концентрировали реакционный раствор в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (2,1 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 618,2, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,44 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,03 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J=14,3 Гц, 3H), 4,62 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,94 (dd, J=65,8, 13,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,66 (d, J=9,8 Гц, 4H), 2,35 (d, J=11,4 Гц, 4H), 1,99-1,91 (m, 3H).

2-(((6-((6-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 60)



## Стадия 1.

В раствор 6-хлор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (500 мг, 2,768 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (126 мг, 3,330 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Выпаривали метанол и получали белое твердое вещество. Добавляли нас.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и ЭА (100 мл) и экстрагировали водную фазу ЭА (2×50 мл). Сушили объединенные органические фазы  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (520 мг, выход 100%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 183,7$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,73 мин.

## Стадия 2.

В раствор 2,6-дибромпиридина (1 г, 4,221 ммоль) в диоксане (25 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,56 г, 5,045 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$  (500 мг, 0,422 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,46 г, 10,552 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ и добавляли ЭА (100 мл). Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали смесь ЭА (2×50 мл). Промывали объединенные органические фазы нас.  $\text{NaCl}$ . Сушили органическую фазу  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ/ЭА = 10/1) с получением целевого соединения трет-бутил-6-бром-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (530 мг, выход 37%) в виде бледно-желтой жидкости.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 361,0$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,15 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-6-бром-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (150 мг, 0,442 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 30 мин. Выпаривали ДХМ с получением неочищенного продукта 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (90 мг, выход 85%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239,7$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,13 мин.

## Стадия 4.

В раствор 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (90 мг, 0,376 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, 0,339 ммоль; значение оптического вращения,  $[\alpha]_{25,1^\circ\text{C}}^{589\text{ nm}} = -30,06$  ( $c=0,1$ , MeOH)) и DIPEA (700 мг, 5,416 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (150 мг, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,7$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,49 мин.

## Стадия 5.

В раствор (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,020 ммоль), 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (5 мг, 0,027 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2 мг, 0,002 ммоль), BINAP (2 мг, 0,003 ммоль) и  $t\text{-BuONa}$  (5 мг, 0,052 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Нагревали реакционную смесь до 100°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта метил-2-(((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (7,5 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества.

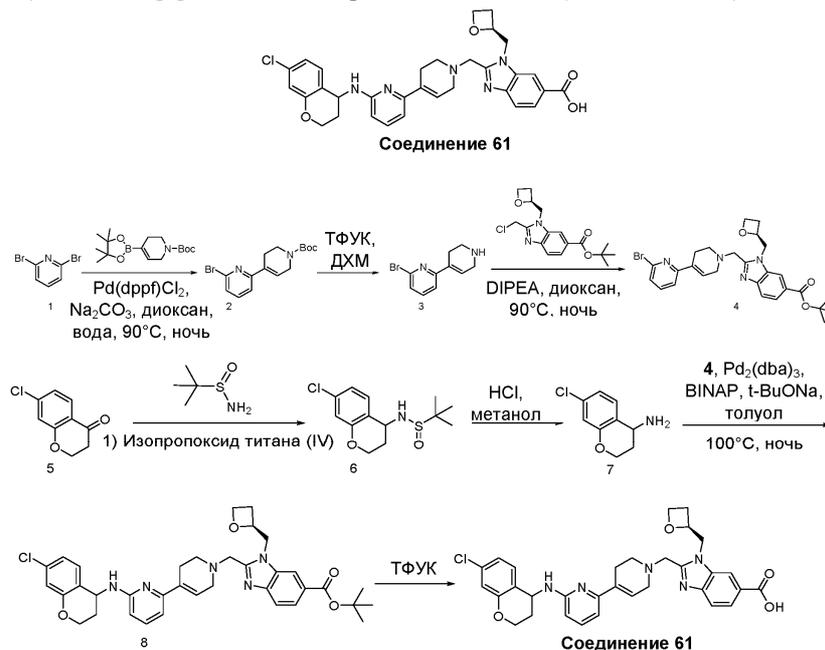
ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 599,2$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,05 мин.

## Стадия 6.

В раствор метил-2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (7,5 мг, 0,013 ммоль) в ТФУ (0,5 мл) добавляли метанол (0,5 мл), H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и LiOH (7,5 мг, 0,407 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 ч. Выпаривали растворители. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта 2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,3 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 585,0, время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,49 мин.

2-((4-(6-(7-Хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 61)



## Стадия 1.

В раствор 2,6-дибромпиридина (2,37 г, 10 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (3,70 г, 12 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 мг, 0,2 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,12 г, 20 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 12 ч. Добавляли 80 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×80 мл), промывали солевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,8 г, 53%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (M-55)<sup>+</sup> = 283,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,84 мин.

## Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,69 г, 5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (10 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. После выпаривания растворителя использовали неочищенный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 322; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

## Стадия 3.

В раствор 2-бром-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (238 мг, 1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (370 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (388 мг, 3,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 6 ч. Добавляли 60 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×40 мл), промывали солевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (323 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 539,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,72 мин.

## Стадия 4.

В раствор 7-хлорхроман-4-она (546 мг, 3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2-метилпропан-2-

сульфинамид (472 мг, 3,9 ммоль) и тетраизопропанолат титана (3,3 г, 12 ммоль). Грели смесь при 70°C в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли боргидрид натрия (228 мг, 6 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Добавляли раствор NH<sub>4</sub>Cl для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×50 мл), промывали солевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением N-(7-хлорхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 288; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 5.

В раствор N-(7-хлорхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 1,39 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли HCl в диоксане (5 мл, 4н.) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. После выпаривания растворителя использовали неочищенный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 167,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,13 мин.

Стадия 6.

В раствор 7-хлорхроман-4-амин (30 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]-имидазол-6-карбоксилат (45 мг, 0,08 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 мг, 0,02 ммоль), BINAP (25 мг, 0,04 ммоль) и t-BuONa (46 мг, 0,48 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 ч. Добавляли 20 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (3×40 мл), промывали солевым раствором и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением трет-бутил-2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 29%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 642,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

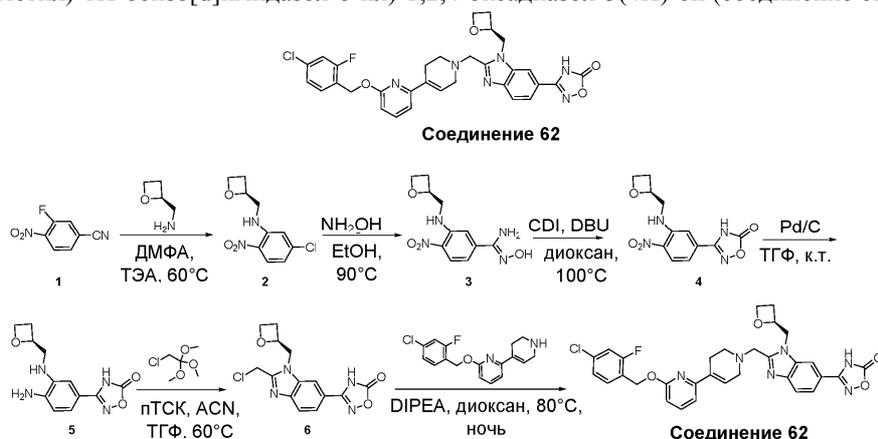
Стадия 7.

В раствор трет-бутил-2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением 2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (6 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 586,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,65-6,64 (ушир.s, 1H), 6,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,72 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,66 (ушир.s, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, J=5,2 Гц, 10,4 Гц, 2H).

(S)-3-(2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 62)



Стадия 1.

Перемешивали раствор 3-фтор-4-нитробензонитрила (3,0 г, 18,1 ммоль), (S)-оксетан-2-илметанамина (1,6 г, 18,4 ммоль) и ТЭА (7,5 мл, 54,3 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (50 мл) при 60°C в течение 3 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением (S)-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)-

бензонитрила (2,0 г, выход 47,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 234,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,59 мин.

Стадия 2.

В смесь (S)-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)бензонитрила (470 мг, 2 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли  $NH_2OH$  (0,238 мл, 4 ммоль). Нагревали реакцию смесь до 90°C в течение 18 ч.

Упаривали смесь досуха с получением (S,Z)-N'-гидрокси-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)-бензимидамида (450 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 267,1; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,28 мин.

Стадия 3.

В смесь (S,Z)-N'-гидрокси-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)бензимидамида (250 мг, 0,939 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли DBU (157,2 мг, 1,033 ммоль), затем CDI (182,7 мг, 1,13 ммоль). Нагревали реакцию смесь до 100°C в течение 18 ч. Упаривали смесь досуха и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением неочищенного (S)-3-(4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (260 мг, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 292,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,18 мин.

Стадия 4.

В смесь (S)-3-(4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (150 мг, 0,513 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (15 мг, 10% (мас./мас.)). Перемешивали реакцию смесь при КТ в атмосфере водорода в течение 18 ч. Фильтровали смесь через целит и упаривали досуха с получением (S)-3-(4-амино-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (120 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 263,1; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 0,35 мин.

Стадия 5.

В раствор (S)-3-(4-амино-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (120 мг, 0,457 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (112 мг, 0,723 ммоль) и п-ТСК (12 мг, 1 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при 60°C в течение ночи. Упаривали смесь досуха с получением (S)-3-(2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (150 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 321,1; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 0,35 мин.

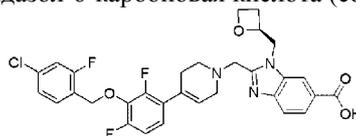
Стадия 6.

В раствор 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (150 мг, 0,47 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли (S)-3-(2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (150 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (523 мг, 4,05 ммоль) и NaI (15 мг, 0,1 экв.). Грели реакцию смесь при 80°C в течение 2 ч. Упаривали смесь досуха, экстрагировали остаток EtOAc/ $H_2O$  (1:1), концентрировали и растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-3-(2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (16 мг, выход 5,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 603,0, время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,65 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,67 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,63 (dd, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,2 Гц, 1H), 7,58-7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J<sub>1</sub>=10,0 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,32-7,29 (dd, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7,10-7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,72 (t, J=3,2 Гц, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,65-4,60 (dd, J<sub>1</sub>=14,8 Гц, J<sub>2</sub>=2,8 Гц, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,10-4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,26-3,23 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2,4-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 63)



Соединение 63

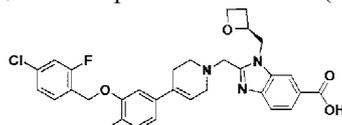
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 598,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,93 (ушир.s, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,07 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 6,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=13,9, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=14,7, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-

(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 64)



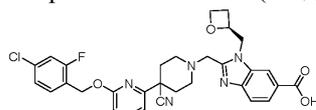
Соединение 64

Получали аналогично соединению 28.

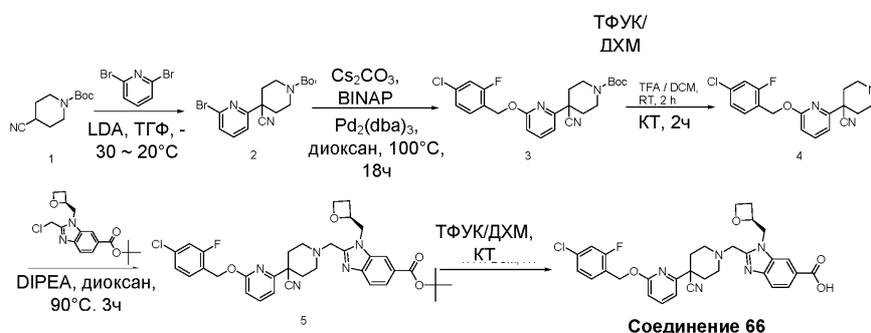
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 576,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,65 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,35 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=7,1$  Гц, 2H), 6,93 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,06 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,76 (dd,  $J=15,2, 7,1$  Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,6, 7,7$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=12,2, 6,0$  Гц, 1H), 4,04 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,89 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,15 (d,  $J=24,0$  Гц, 4H), 2,71 (d,  $J=26,0$  Гц, 2H), 2,42 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 2,13 (s, 3H).

(S)-2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 66)



Соединение 66



Стадия 1.

Охлаждали раствор трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) до  $-30^\circ C$  в атмосфере азота, затем медленно добавляли LDA (2,5 мл, 2н.), перемешивали реакционную смесь при  $-30^\circ C$  в течение 0,5 ч. Затем в перемешиваемую смесь добавляли 2,6-дибромпиридин (1,13 г, 4,76 ммоль). Перемешивали смесь при  $25^\circ C$  в течение 3 ч. Разбавляли смесь HCl (1н.) до pH 7, экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,73 ммоль, выход 57,5%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M-100]^+ = 266,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

Стадия 2.

В раствор трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (264 мг, 1,64 ммоль), BINAP (85 мг, 0,14 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (63 мг, 0,07 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (1,33 г, 4,11 ммоль). Перемешивали смесь при  $100^\circ C$  в течение 16 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (239 мг, 0,54 ммоль, выход 30,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС  $[M-55]^+ = 389,9$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,97 мин.

Стадия 3.

В раствор трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (239 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при  $25^\circ C$  в течение 1 ч. Разбавляли смесь насыщенным водн.  $NaHCO_3$  до pH 7, экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением 4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (150 мг, 0,43 ммоль, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 346,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,60 мин.

## Стадия 4.

В раствор 4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (40 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (39 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (45 мг, 0,36 ммоль), перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч. Охлаждали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль, выход 32,9%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 646,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,97 мин.

## Стадия 5.

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 4 ч. Затем разбавляли смесь водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (13,5 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

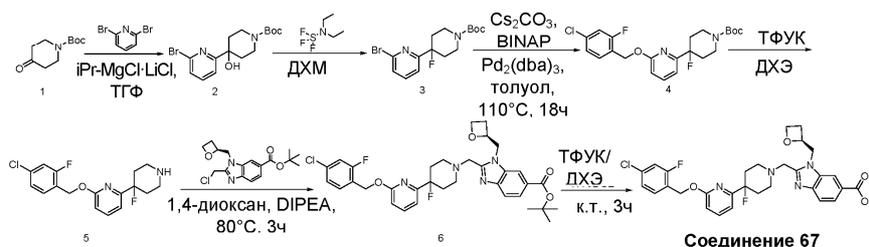
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 590,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,55 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,27 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=10,0, 1,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,3, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 3H), 2,19-2,06 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 61)



Соединение 67



Соединение 67

## Стадия 1.

В раствор 2,6-дибромпиридина (1,18 г, 5 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли iPr-MgCl-LiCl (3,85 мл, 5 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Затем в смесь добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 18 ч. Гасили реакцию 20 мл насыщенного NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали смесь EtOAc (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (280 мг, выход 16%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС [M-55]<sup>+</sup> = 301,0, время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,84 мин.

## Стадия 2.

Охлаждали смесь трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,336 ммоль) в ДХМ (20 мл) до -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>, затем в смесь добавляли DAST (0,25 мл, 1,86 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 4 ч. Гасили реакцию ледяной водой и экстрагировали смесь EtOAc (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после удаления растворителя получали трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (118 мг, выход 97%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС [M-55]<sup>+</sup> = 303,0, время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,08 мин.

## Стадия 3.

В перемешиваемую суспензию трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 0,328 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил)метанола (58 мг, 0,361 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (214 мг, 0,67 ммоль), BINAP (20 мг, 0,0328 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30 мг, 0,0328 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $15^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь трижды дегазировали и повторно заполняли  $\text{N}_2$ . Нагревали полученную смесь до  $120^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 18 ч. Охлаждали смесь до КТ, экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл) и концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 100/1) с получением неочищенного продукта трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, выход неочищенного вещества 100%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС  $[\text{M}+55]^+ = 383,0$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,47 мин.

## Стадия 4.

В смесь трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,456 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха с получением 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридина (190 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,0$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,82 мин.

## Стадия 5.

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (60 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридин (60 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (91,5 мг, 0,71 ммоль) и NaI (12 мг, 0,1 экв.). Нагревали реакционную смесь до  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Упаривали смесь досуха, гасили остаток водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл), после удаления растворителя получали неочищенный (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, выход неочищенного вещества 88%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 639,0$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2,43 мин.

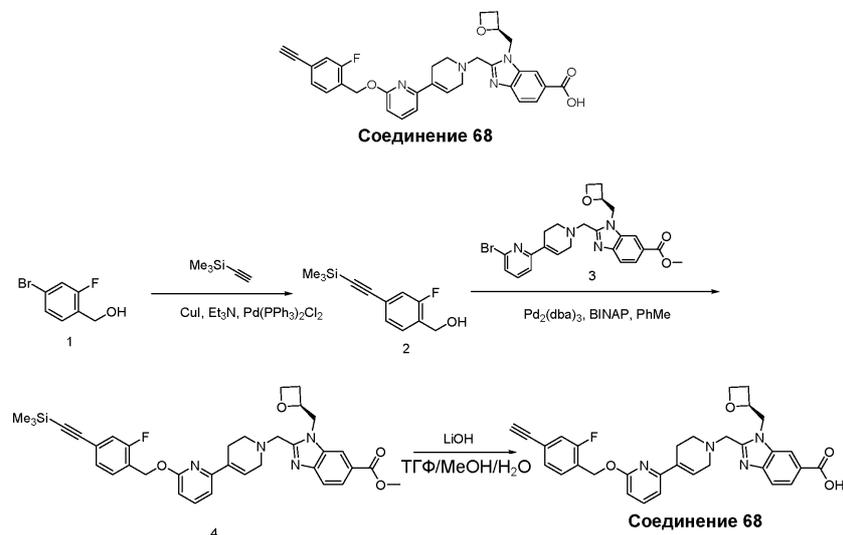
## Стадия 6.

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (19,4 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583,0$ , время удерживания (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,59 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28-8,27 (d,  $J=0,4$  Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,65-7,62 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,58-7,54 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,48-7,45 (dd,  $J_1=10,0$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 7,31-7,28 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 7,16-7,14 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,84-6,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15- 5,12 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,02-3,98 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,85-3,82 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,91-2,88 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-Этинил-2-фторбензилокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 68)



## Стадия 1.

В раствор (4-бром-2-фторфенил)метанола (500 мг, 2,44 ммоль) в диоксане (6 мл), CuI (23 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (630 мг, 4,88 ммоль) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 мг, 0,12 ммоль). В завершение в реакционную смесь добавляли этинилтриметилсилан (287 мг, 2,93 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>. В реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением (2-фтор-4-((триметилсилил)этинил)фенил)метанола (0,2 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 2.

В раствор метил-(S)-2-((6-бром-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,060 ммоль) в толуоле (4,0 мл), BINAP (9,4 мг, 0,015 ммоль), t-BuONa (11 мг, 0,11 ммоль) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5,7 мг, 0,006 ммоль). В реакционную смесь добавляли (2-фтор-4-((триметилсилил)этинил)фенил)метанол (20 мг, 0,09 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/5) с получением метил-(S)-2-((6-((2-фтор-4-((триметилсилил)этинил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 639,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,53 мин.

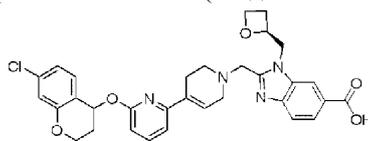
## Стадия 3.

В раствор метил-(S)-2-((6-((2-фтор-4-((триметилсилил)этинил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль) в MeOH (0,5 мл), ТГФ (0,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3,8 мг, 0,16 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 ч, доводили pH до 7-8 при помощи AcOH, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-((4-этинил-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (2,2 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 553,0, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,57 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,06 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,8 Гц, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,07 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13, 6 Гц, 1H), 3,31-3,12 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=25,8, 17,3 Гц, 2H).

2-((6-((4-Хлорхроман-4-ил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 69)



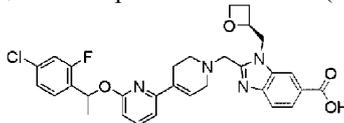
Соединение 69

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 587,3; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,74 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,80-6,78 (ушир.s, 1H), 6,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H).

2-((6-((1-(4-Хлор-2-фторфенил)этокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10)



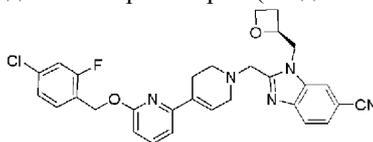
Соединение 70

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 577,0, чистота = 100% (254 нм), время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,63 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35-8,29 (ушир. s, 1H), 8,00 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 3H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,16 (dd, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 4,04 (dd, J=13,7, 6,6 Гц, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,64-2,44 (m, 3H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (соединение 71)



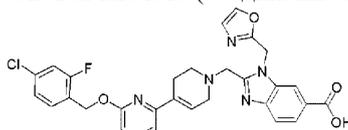
Соединение 71

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 544,0, чистота = 100% (254 нм), время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,17 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16-8,15 (ушир. s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,77-6,66 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,23 (dt, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,71 (dd, J=15,3, 2,3 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=13,9, 7,9 Гц, 1H), 4,49 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,03 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,27 (dt, J=17,4, 8,7 Гц, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,64-2,63 (ушир. s, 2H), 2,51 (dq, J=11,5, 7,3 Гц, 1H).

2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 12)



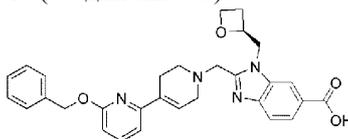
Соединение 72

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 574,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,63 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17-8,16 (ушир. s, 1H), 7,97-7,96 (ушир. s, 1H), 7,83-7,82 (ушир. s, 1H), 7,67-7,66 (ушир. s, 2H), 7,52 (d, J=25,1 Гц, 2H), 7,32-7,31 (ушир. s, 1H), 7,06 (d, J=15,4 Гц, 2H), 6,68 (d, J=22,8 Гц, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19-3,18 (ушир. s, 2H), 2,66-2,65 (ушир. s, 2H), 2,36-2,35 (ушир. s, 2H).

(S)-2-((6-(Бензилокси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 73)



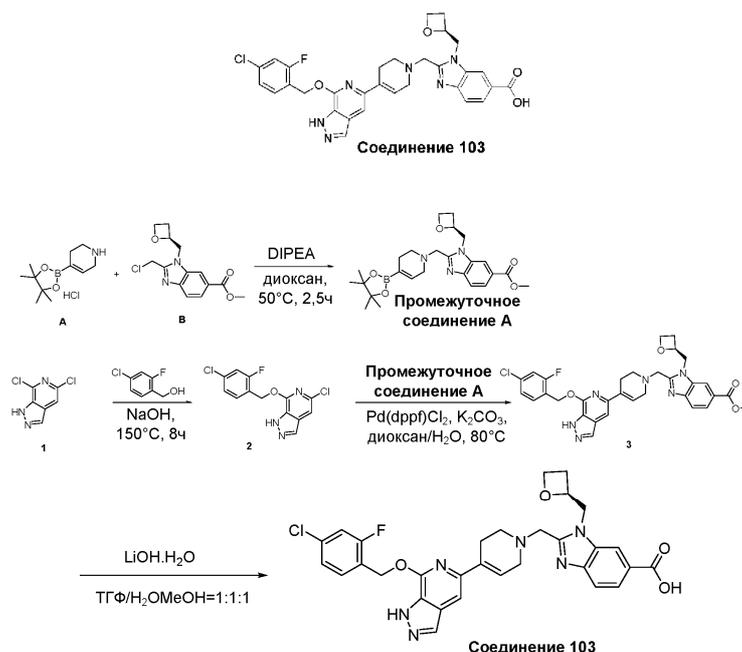
Соединение 73

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 511,2; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,52 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36-8,34 (ушир. s, 1H), 8,03 (dd, J=1,2, 8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,43-4,73 (m, 5H), 3,67-3,80 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,51-2,83 (m, 4H).

(S)-2-((4-(7-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пироло[3,4-c]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 103)



## Стадия 1.

В раствор метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (298 мг, 2,38 ммоль, 3,5 экв.), а затем перемешивали смесь при 50°C в течение 2,5 ч. Гасили реакцию водой (15 мл), экстрагировали смесь ДХМ (3×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, 280 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 468,2$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,66 мин.

## Стадия 2.

В раствор 5,7-дихлор-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (200 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в (4-хлор-2-фторфенил)метаноле (5 мл) добавляли NaOH (256 мг, 6,42 ммоль, 6 экв.). Перемешивали смесь при 150°C в течение 8 ч. Очищали реакцию смесь путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (5-хлор-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин, 80 мг, 0,25 ммоль).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 311,8$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,73 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали раствор 5-хлор-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 0,12 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 мг, 0,01 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) при 80°C в течение 16 ч. Очищали реакцию смесь путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (метил-(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, 30 мг, 0,05 ммоль).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 617,3$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

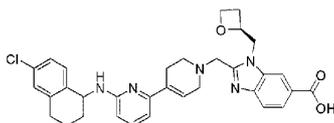
## Стадия 4.

Раствор метил-(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (20 мг, 0,2 ммоль) дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, 1,3 мг, 0,002 ммоль).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 603,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,31 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,56 (ушир.s, 2H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=13,9, 7,9 Гц, 2H), 4,36 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,08 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,97 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,24 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,66 (dt, J=14,4, 8,1 Гц, 1H), 2,58 (ушир.s, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H).

2-((6-((4-Хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)амино)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 104)



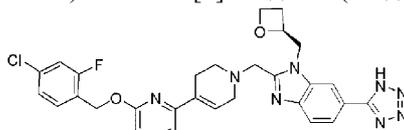
Соединение 104

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 584,1$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,62 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,33-8,32 (ушир.s, 1H), 7,99 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,68 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,61-6,60 (ушир.s, 1H), 6,40 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,26 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 4,88 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,73 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=8,9$ , 5,9 Гц, 1H), 4,20 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=14,0$  Гц, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,88-2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (t,  $J=17,9$  Гц, 3H), 2,65-2,64 (ушир.s, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,05-1,77 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол (соединение 105)



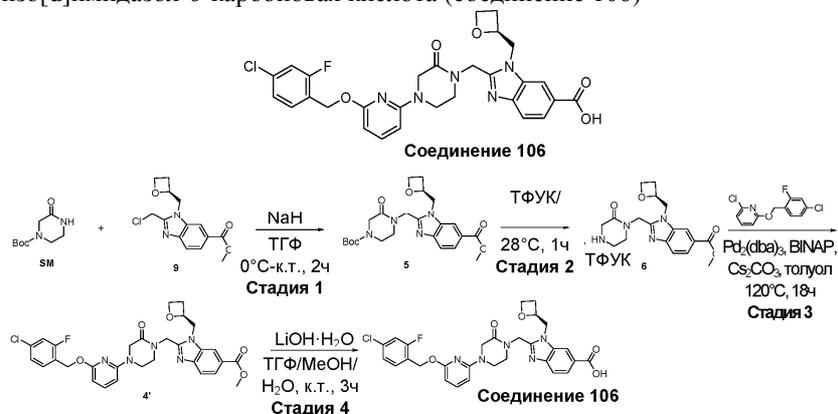
Соединение 105

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 587,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,64 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,35 (d,  $J=15,7$  Гц, 1H), 7,87 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Гц, 1H), 7,78 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,56 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,48 (dd,  $J=10,0$ , 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J=8,2$ , 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=15,2$ , 2,9 Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=14,3$ , 7,1 Гц, 1H), 4,41 (dt,  $J=9,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,10 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,27 (d,  $J=9,5$  Гц, 2H), 2,78-2,77 (ушир.s, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,53-2,52 (ушир.s, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 106)



Стадия 1.

В раствор NaH (50 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане в течение 30 мин, затем по каплям добавляли раствор (S)-метил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане в течение 30 мин, после чего нагревали реакционную смесь до к.т., перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Разбавляли смесь водой на ледяной бане и экстрагировали ЭА (2×10 мл), сушили органический слой  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:3) с получением (S)-метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 42%) в виде бледного белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 459,0$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,55 мин.

Стадия 2.

В раствор (S)-метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (12 мл) по каплям добавляли ТФУК (3 мл) на ледяной бане. Затем перемешивали реакционную смесь при 28°C в течение 4 ч. Концентрировали смесь с получением (S)-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (87 мг, 116%, соль ТФУК) в виде бледного желтоватого маслянистого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнитель-

ной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 359,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,02 мин.

Стадия 3.

Перемешивали раствор (S)-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (87 мг, 0,16 ммоль, соль ТФУК), 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)-пиридин (48 мг, 0,18 ммоль), BINAP (10 мг, 0,016 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (8 мг, 0,008 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (103 мг, 0,32 ммоль) в толуоле (20 мл) при 120°C в течение 18 ч. Фильтровали смесь через воронку Бюхнера и концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ ( $NH_4HCO_3$ ) с получением (S)-метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 31%) в виде бледного желтоватого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 593,9$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,76 мин.

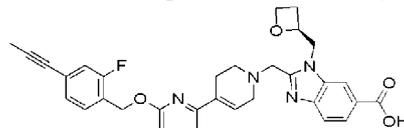
Стадия 4.

Перемешивали раствор (S)-метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) и  $LiOH \cdot H_2O$  (17 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1:1, 3 мл) при к.т. в течение 2 ч. Упаривали смесь, доводили до pH 6 при помощи 1н. водной HCl, экстрагировали ЭА (3×10 мл), сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Растворяли неочищенный продукт в ТГФ (3 мл), очищали путем препаративной ВЭЖХ ( $NH_4HCO_3$ ) с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,4 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 580,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,51 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,23 (ушир.s, 1H), 7,82 (dd, J=1,6, 6,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8, 9,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=2,4, 7,6 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=2,4, 6 Гц, 1H), 6,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,01 (qd, J=2, 4,8 Гц, 1H), 4,90 (d, J=16 Гц, 1H), 4,77 (dd, J=7,6, 8,4 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (q, J=5,2 Гц, 2H), 3,95 (q, J=5,2 Гц, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

(S)-2-((6-(4-(проп-1-ин-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 101)



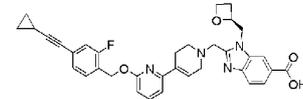
Соединение 107

Получали аналогично соединению 19.

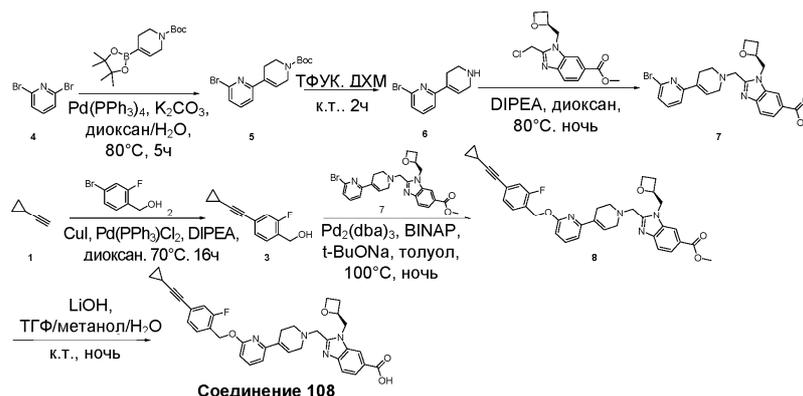
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17-7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,19 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,07 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,76 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,04 (d, J=8,9 Гц, 3H), 1,33 (d, J=18,2 Гц, 1H).

(S)-2-((6-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 108)



Соединение 108



Соединение 108

## Стадия 1.

В раствор (4-бром-2-фторфенил)метанола (1,03 г, 5,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли этилциклопропан (396 мг, 6,0 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (180 мг, 0,25 ммоль), CuI (50 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (1,94 г, 15 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 16 ч. Разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА (2×30 мл), сушили органические слои Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (4-(циклопропилэтинил)-2-фторфенил)метанола (770 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС [M-OH]<sup>+</sup> = 173,1; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,71 мин.

## Стадия 2.

В раствор 2,6-дибромпиридина (1 г, 4,22 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,56 г, 5,06 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (500 мг, 0,42 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46 г, 10,5 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 ч. Охлаждали реакционную смесь до 30°C и добавляли ЭА (100 мл). Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали смесь ЭА (2×50 мл). Промывали объединенные органические фазы нас. NaCl. Сушили органическую фазу Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением трет-бутил-6-бром-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата (530 мг, выход 37%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС [M+Na]<sup>+</sup> = 361,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,15 мин.

## Стадия 3.

В раствор трет-бутил-6-бром-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата (750 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 2 ч. Выпаривали ДХМ с получением 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (450 мг, выход 85%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 240,9; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,11 мин.

## Стадия 4.

В раствор 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (450 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (500 мг, 1,69 ммоль) и DIPEA (3,5 г, 27,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением метил-(S)-2-((6-бром-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (240 мг, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 497,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

## Стадия 5.

В раствор метил-(S)-2-((6-бром-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,06 ммоль), (4-(циклопропилэтинил)-2-фторфенил)метанола (15 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 мг, 0,01 ммоль), BINNP (6 мг, 0,01 ммоль) и t-BuONa (15 мг, 0,16 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Нагревали реакционную смесь до 100°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением метил-(S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (8 мг, выход 22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 607,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,30 мин.

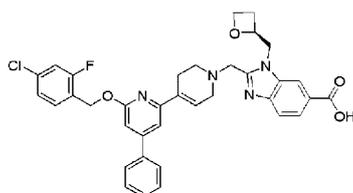
## Стадия 6.

В раствор метил-(S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (8 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,33 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 72 ч. Выпаривали растворители. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,5 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 593,1; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,685 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,99 (dd, J=63,5, 13,4 Гц, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,76 -2,72 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,97-0,82 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-фенил-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 109)



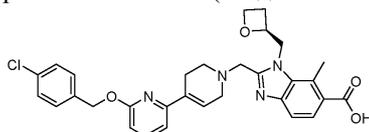
Соединение 109

Получали аналогично соединению 19.

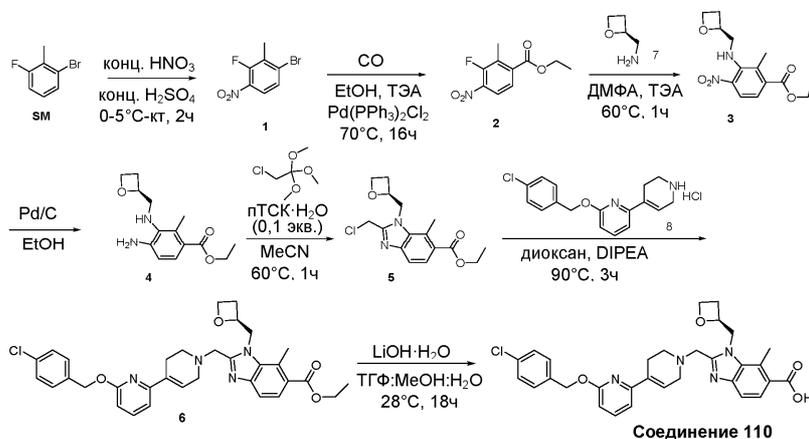
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 639,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,77 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,23 (ушир.s, 1H), 7,97 (dd,  $J=1, 2, 7,6$  Гц, 1H), 7,20-7,71 (m, 10H), 6,82-6,93 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,30 (m, 1H), 4,47-4,88 (m, 4H), 4,40-4,19 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 2,71-2,88 (m, 5H), 2,48-2,60 (m, 1H).

(S)-2-(((6-((4-Хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 110)



Соединение 110



Соединение 110

Стадия 1.

В 25 мл круглодонной колбе охлаждали 1-бром-3-фтор-2-метилбензол (2 г, 10,58 ммоль, 1 экв.) и концентрированную серную кислоту (7 мл) до  $-5-0^\circ C$ , после чего по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (1,03 г, 10,58 ммоль, 65%) в течение 10 мин. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при КТ. Выливали реакционную смесь в лед, экстрагировали ЭА (2×100 мл), промывали нас. водн.  $NH_4HCO_3$  (1×30 мл) и соевым раствором (1×30 мл), сушили  $Na_2SO_4$  и фильтровали через воронку Бюхнера, и концентрировали. Очищали неочищенные твердые вещества путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 30:1) с получением 1-бром-3-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,67 г, выход 64%) в виде бледно-желтоватого твердого вещества.

Стадия 2.

В раствор 1-бром-3-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,3 г, 5,56 ммоль) и 3-бром-1-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,30 г, 5,56 ммоль) в смеси EtOH:ДМСО = 4:3 (60 мл) добавляли  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (195 мг, 0,278 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (1,12 г, 11,11 ммоль, 1,55 мл). Охлаждали смесь до  $30^\circ C$ , фильтровали через воронку Бюхнера через целит и концентрировали при пониженном давлении, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА/2:1) с получением этил-3-фтор-2-метил-4-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль, чистота 100%) в виде бледной желтоватой жидкости.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 228,1$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,61 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь этил-3-фтор-2-метил-4-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль), этил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль) и ТЭА (125 мг, 1,23 ммоль) в диоксане (5 мл) в течение 1 ч при  $90^\circ C$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ТСХ (гексаны/EtOAc = 2:1) с получением целевого продукта этил-2-метил-4-нитро-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (18 мг, 61 ммоль, выход 9,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 295,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,83 мин.

Стадия 4.

Перемешивали смесь этил-2-метил-4-нитро-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (34 мг,

116 ммоль) и Pd/C (10 мг, 0,082 ммоль) в EtOH (6 мл) при 26°C в течение 4 ч в атмосфере H<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта этил-4-амино-2-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (21 мг, 0,044 ммоль, выход 38,4%, чистота 55,9%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 265,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,28 мин.

Стадия 5.

Перемешивали смесь этил-4-амино-2-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (21 мг, 0,079 ммоль), 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (15 мг, 0,095 ммоль) и пТСК·Н<sub>2</sub>O (7,6 мг, 0,040 ммоль) в MeCN (5 мл) в течение 1 ч при 60°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением целевого продукта этил-2-(хлорметил)-4-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,074 ммоль, выход 93,6%) в виде бледно-белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 323,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,64 мин.

Стадия 6.

Перемешивали смесь этил-2-(хлорметил)-4-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,074 ммоль), 2-[(4-хлорфенил)метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, 0,031 ммоль, НС) и DIPEA (6 мг, 0,050 ммоль) в диоксане (3 мл) в течение 3 ч при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта этил-2-[[4-[6-[(4-хлорфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-4-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (23 мг, 0,027 ммоль, чистота 69,3%) в виде бледной желтоватой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 587,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,38 мин.

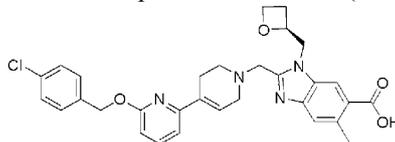
Стадия 7.

Перемешивали смесь этил-2-[[4-[6-[(4-хлорфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-4-метил-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (23 мг, 0,039 ммоль) в Н<sub>2</sub>O (1,0 мл), MeOH (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) в течение 18 ч при 28°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь, добавляли воду (1 мл), доводили до pH=6 уксусной кислотой, экстрагировали ЭА (2×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением целевого продукта (S)-2-((4-(4-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-7-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5 мг, 0,010 ммоль, выход 24,7%, чистота 100%) в виде бледного белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 559,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,64 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (t, J=8, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74-6,72 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,83 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=8, 5,6 Гц, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,10 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-5-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 111)



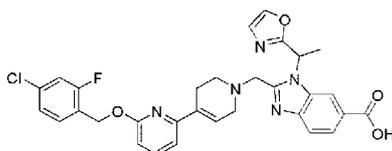
Соединение 111

Получали аналогично соединению 110.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 559,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,58 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,07-8,06 (ушир.s, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=10,5 Гц, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,04-5,03 (ушир.s, 1H), 4,72 (dd, J=14,8, 6,3 Гц, 1H), 4,59 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,33 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,03 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,89 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=13,4, 6,7 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,72-2,71 (ушир.s, 2H), 2,59-2,58 (ушир.s, 3H), 2,37-2,36 (ушир.s, 1H).

2-((4-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(1-(оксавол-2-ил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 112)



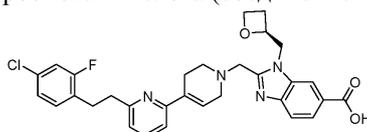
Соединение 112

Получали аналогично соединению 19.

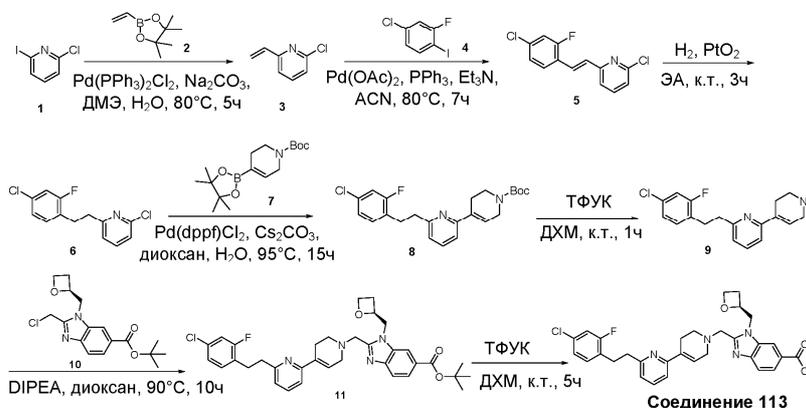
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 588,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,62 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,76 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,66 (dd,  $J=16,9, 9,2$  Гц, 2H), 7,54 (dd,  $J=14,9, 8,2$  Гц, 2H), 7,47 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,07 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,79-6,66 (m, 2H), 6,44 (q,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,09 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,24 (d,  $J=16,3$  Гц, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,93 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

(S)-2-(((4-Хлор-2-фторфенэтил)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 113)



Соединение 113



Стадия 1.

Перемешивали смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (354 мг, 2,30 ммоль), 2-хлор-6-йодпиридина (500 мг, 2,09 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (332 мг, 3,13 ммоль) и трифенилфосфин-дихлорпалладия (146 мг, 209 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (2,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) в течение 5 ч при 80°C в круглодонной колбе в атмосфере  $\text{N}_2$ . После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, фильтровали реакцию смесь и очищали фильтрат путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1) с получением неочищенного продукта 2-хлор-6-винилпиридина (400 мг, неочищенный).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 140,3$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,83 мин.

Стадия 2.

Перемешивали смесь 2-хлор-6-винилпиридина (400 мг, 2,87 ммоль), 4-хлор-2-фтор-1-йодбензола (588 мг, 2,29 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (580 мг, 5,73 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (64 мг, 0,287 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (90 мг, 0,344 ммоль) в  $\text{ACN}$  (5 мл) в течение 7 ч при 80°C в атмосфере  $\text{N}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием  $\text{EtOAc}$  и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-хлор-6-[(E)-2-(4-хлор-2-фторфенил)винил]пиридина (180 мг, выход 18,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 268,0$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,40 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь 2-хлор-6-[(E)-2-(4-хлор-2-фторфенил)винил]пиридина (105 мг, 392 ммоль) и  $\text{PtO}_2$  (9 мг, 39 ммоль) в ЭА (10 мл) в течение 3 ч при к.т. в круглодонной колбе в атмосфере  $\text{H}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием  $\text{EtOAc}$  и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-хлор-6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]пиридина (35 мг, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 270,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,017 мин; чистота = 100% (214 нм).

Стадия 4.

Перемешивали смесь 2-хлор-6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]пиридина (25 мг, 0,093 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

(57 мг, 0,185 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 мг, 0,009 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 мг, 0,278 ммоль) в диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,8 мл) в течение 15 ч при 95°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc = 3:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,047 ммоль, выход 51,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 417,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,99 мин; чистота = 98,4% (254 нм).

Стадия 5.

В раствор трет-бутил-4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, неочищенный).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 317,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,57 мин; чистота = 94,0% (254 нм).

Стадия 6.

Перемешивали смесь 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, 0,047 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (15,95 мг, 0,047 ммоль) и DIPEA (371 мг, 2,87 ммоль, 0,5 мл) в диоксане (3,5 мл) в течение 10 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc=1:2) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль, выход 34,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 617,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,33 мин; чистота = 88,6% (254 нм).

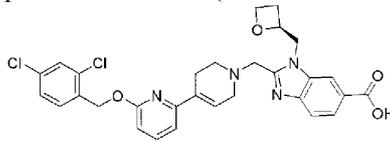
Стадия 7.

В раствор трет-бутил-2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли ТФУК (740 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) при к.т. и перемешивали в течение 5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, выпаривали ТФУК и ДХМ. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (3,7 мг, 0,007 ммоль, выход 40,7%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 561,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,58 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,99 (dd, J=62,1, 13,5 Гц, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H).

(S)-2-(((6-((2,4-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 114)



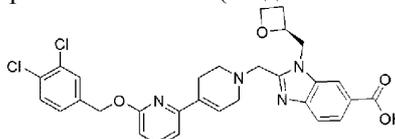
Соединение 114

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 579,1; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,50 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,29 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,48 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,17 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,31 -3,26 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H).

(S)-2-(((6-((3,4-Дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 115)



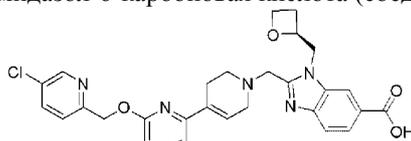
Соединение 115

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 579,2$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,50 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,26-8,23 (ушир.s, 1H), 7,98 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,49 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,37 (dd,  $J=8,3, 1,9$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,74-6,70 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,60-4,59 (m, 1H), 4,47 (dt,  $J=9,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,04 (d,  $J=13, 6$  Гц, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-Хлорпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 116)



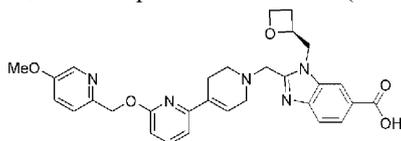
Соединение 116

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 546,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,30 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,51 (d,  $J=2, 2$  Гц, 1H), 8,35-8,31 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 (dd,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,68-6,63 (ушир.s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,72 (dd,  $J=15,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,47 (dt,  $J=9,2, 6,0$  Гц, 1H), 4,17 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-Метоксипиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 111)



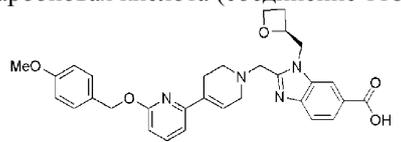
Соединение 117

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 542,1$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,40 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (dd,  $J=2,8, 0,7$  Гц, 1H), 8,24-8,21 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,62 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=8,6, 2,8$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2, 7,2$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=15,2, 2,7$  Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,6, 7,7$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (dd,  $J=11,9, 5,2$  Гц, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-Метоксибензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 118)



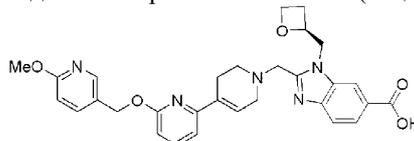
Соединение 118

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 540,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,45 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,31 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd,  $J=1,2, 6,8$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,59 (t,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,02 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,63 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,23-5,26 (m, 1H), 4,88 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,72 (dd,  $J=2,8$  Гц, 12,4 Гц, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 6H).

(S)-2-((6-((6-Метоксипиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 119)



Соединение 119

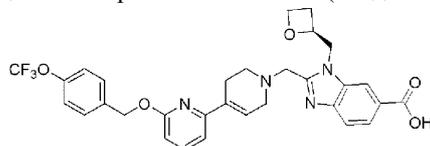
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 542,1$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,43 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,24-8,21 (ушир.s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,69-

7,60 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,80-6,76 (ушир.с, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,1, 2,7 Гц, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(трифторметокси)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 120)

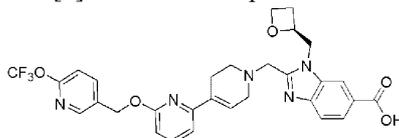


Соединение 120

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 595,2$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 121)



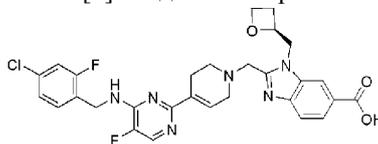
Соединение 121

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 596,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=16,2, 8,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,43 (ушир.с, 2H), 5,07 (qd, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,1, 2,5 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=24,1, 6,4 Гц, 4H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, J=16,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,40 (m, J=15,9, 11,1, 7,1 Гц, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 122)



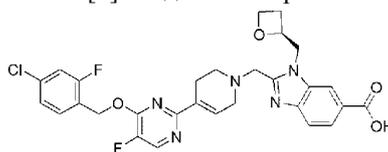
Соединение 122

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 581,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,41 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,26-8,25 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,22-8,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,14-8,13 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,82-7,79 (dd, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,24-7,22 (dd, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 3H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,06-4,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,89-3,86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 123)



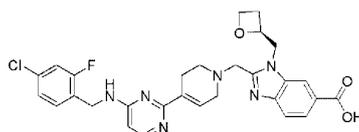
Соединение 123

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 582,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,59-8,58 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82-7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53-7,50 (dd, J<sub>1</sub>=10,0 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,33 (dd, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=2,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,62 (dd, J<sub>1</sub>=15,2 Гц, J<sub>2</sub>=2,4 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,10-4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,94-3,91 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,76-2,73 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 124)



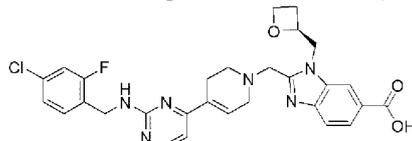
Соединение 124

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 563,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,37 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,88 (dd,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 2H), 7,59 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,27 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,13 (dt,  $J=7,0$ , 4,9 Гц, 1H), 4,79-4,70 (m, 3H), 4,64-4,47 (m, 4H), 4,36 (dt,  $J=9,1$ , 5,9 Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,94 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,53 (ушир.s, 2H), 2,47-2,33 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-Хлор-2-фторбензил)амино)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 125)



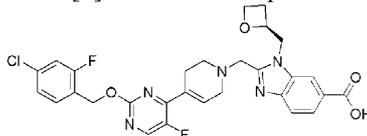
Соединение 125

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 562,9; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,24 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27-8,18 (m, 2H), 7,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,35 (t,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,22 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 5,05 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2$ , 7,2 Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=14,9$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=20,0$ , 6,6 Гц, 3H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,05 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,17 (ушир.s, 2H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H).

(S)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 126)



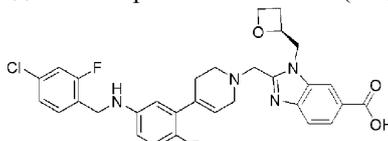
Соединение 126

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 582,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,52 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,04-8,02 (t,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,71-7,69 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,39-7,35 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,35-5,26 (m, 1H), 5,11-5,10 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,29-4,24 (d,  $J=18,8$  Гц, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,18-2,14 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,96-1,91 (t,  $J=9,2$  Гц, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 0,87-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(5-((4-Хлор-2-фторбензил)амино)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 127)



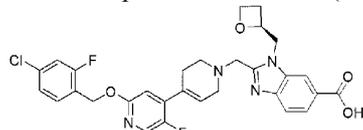
Соединение 127

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 579,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,56 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,81 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,25 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,87 (dd,  $J=11,0$ , 8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd,  $J=28,8$ , 6,4 Гц, 2H), 6,13 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,1$ , 7,0 Гц, 1H), 4,65 (d,  $J=15,8$  Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,25 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,04 (d,  $J=13,3$  Гц, 1H), 3,88 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,14 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 2,69 (d,  $J=11,2$  Гц, 3H), 2,37 (s, 3H).

(S)-2-((2'-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-3,6-дигидро[4,4'-бипиридин]-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 128)



Соединение 128

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 581,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,40 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,26 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,82 (dd,  $J=1,6, 6,8$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,58 (t,  $J=8,4, 8$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=2, 7,6$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=1,6, 6,4$  Гц, 1H), 6,87 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,29 (ушир.s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (qd,  $J=2,8, 4,8$  Гц, 1H), 4,81 (dd,  $J=7,2, 8,4$  Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J=2,4, 12,8$  Гц, 1H), 4,49 (q,  $J=6,4, 7,2$  Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,45 (ушир.s, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)амино)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 129)



Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 578,9$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,39 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,03 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,21 (dd,  $J=10,1, 9,1, 1,9$  Гц, 2H), 6,95 (dd,  $J=11,6, 8,3$  Гц, 1H), 6,69 (dd,  $J=16,1, 7,5, 2,0$  Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,99 (ушир.s, 2H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,74 (dd,  $J=15,4, 2,5$  Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J=13,9, 7,9$  Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,19 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,22 (d,  $J=28,7$  Гц, 2H), 2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (dd,  $J=14,2, 9,8, 5,8$  Гц, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,50 (ушир.s, 2H).

(S)-2-((2'-((4-Хлор-2-фторбензил)амино)-3,6-дигидро[4,4'-бипиридин]-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 130)



Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 562,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,27 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,26 (ушир.s, 1H), 7,87 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23 (dd,  $J=2, 6,4$  Гц, 1H), 7,06 (t,  $J=6, 5,6$  Гц, 1H), 6,61 (t,  $J=4, 1,2$  Гц, 1H), 6,51 (ушир.s, 1H), 6,29 (ушир.s, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,81 (dd,  $J=1, 2,8$  Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J=1,6, 13,2$  Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 3H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,06 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,66 (dd,  $J=6,4, 4,8$  Гц, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 131)

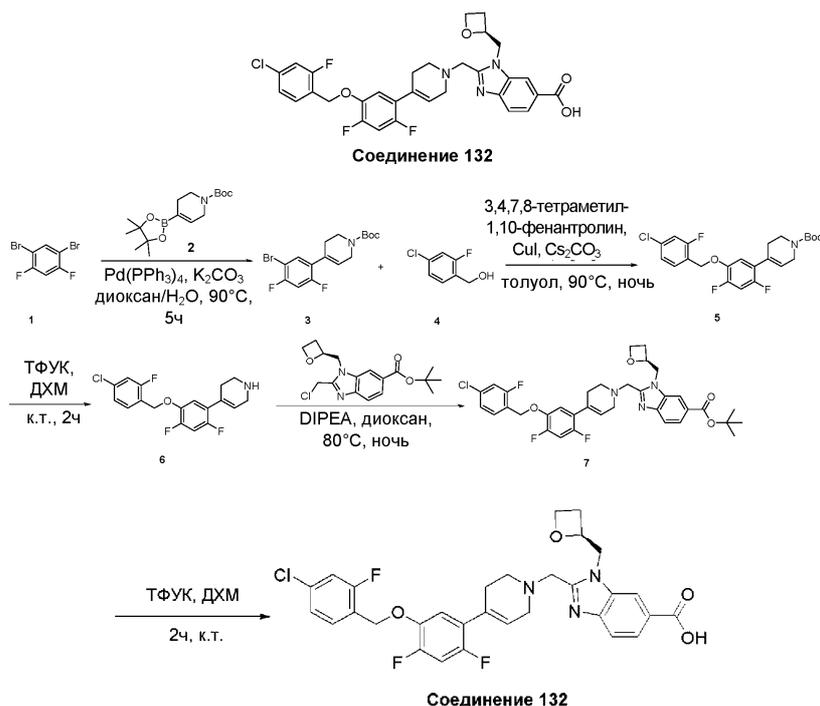


Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 599,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,42 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $MeOD$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,52 (ушир.s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,21-5,27 (m, 1H), 4,85-4,89 (m, 1H), 4,70 (dd,  $J=2,4$  Гц, 15,6 Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=8,0$  Гц, 14,0 Гц, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 3H), 2,66 (ушир.s, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-2,4-дифторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 132)



Перемешивали смесь 1,5-дибром-2,4-дифторбензола (300 мг, 1,10 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (409 мг, 1,32 ммоль), трифенилфосфин-палладия (128 мг, 0,110 ммоль) и карбоната калия (381 мг, 2,76 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) в течение 5 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc = 10:1) с получением трет-бутил-4-(5-бром-2,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (180 мг, чистота 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,39 мин.

Стадия 2.

Перемешивали смесь трет-бутил-4-(5-бром-2,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (180 мг, 0,481 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (77 мг, 0,481 ммоль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (11 мг, 0,048 ммоль), йодида меди(I) (4 мг, 0,024 ммоль) и карбоната диецезия (235 мг, 0,721 ммоль) в толуоле (5 мл) в течение 16 ч при 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (15 мг, выход 6,3%, чистота 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 398,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,10 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь трет-бутил-4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (16 мг, 33 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (740 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) в ДХМ (3 мл) в течение 2 ч при 30°C в круглодонной колбе до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта 4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (8 мг, выход 68,4%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 354,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

Стадия 4.

Перемешивали смесь 4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (10 мг, 28 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (14 мг, 42 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9 мг, 71 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в течение 16 ч при 80°C в круглодонной колбе в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (3 мг, выход 16,2%) в виде желтого твердого вещества.

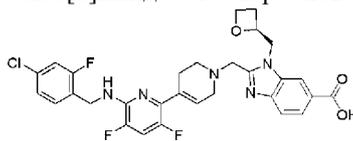
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 654,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,46 мин.

Стадия 5.

Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (3 мг, 5 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (3 мг, 26 ммоль) в ДХМ (2 мл) в течение 2 ч при 30°C в круглодонной колбе до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (0,1 мг, чистота 71%, выход 3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 598,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,62 мин.

(S)-2-((4-(6-(4-Хлор-2-фторбензиламино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 133)



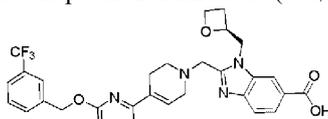
Соединение 133

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 598,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,37 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,26 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,38 (ушир.s, 1H), 5,22-5,27 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,60-4,73 (m, 4H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 3H), 2,48-2,54 (m, 3H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((3-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 134)



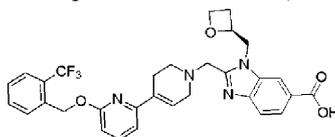
Соединение 134

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 579,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=14,6, 8,0 Гц, 3H), 7,60 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (qd, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,7, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (m, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,06 (t, J=10,3 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, J=16,2, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,39 (m, J=15,9, 11,2, 7,1 Гц, 1H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((2-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 135)



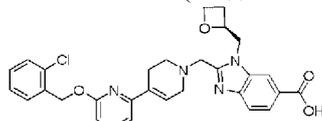
Соединение 135

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 579,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 4H), 7,54 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,08 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (qd, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,35 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,05 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,72 (m, J=9,4, 4,7 Гц, 2H), 2,64 (m, J=14,8, 8,0, 4,9 Гц, 1H), 2,48 (ушир.s, 2H), 2,39 (m, J=15,9, 11,2, 7,1 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((2-Хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 136)



Соединение 136

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 545,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,70 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27-8,19 (ушир.s, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,06 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3-Хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 131)



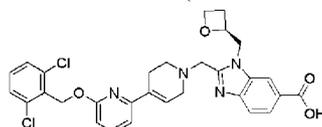
Соединение 137

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 545,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,70 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,214-8,19 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,49 (ушир.s, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,77- 6,70 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=15,1, 2,7 Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,06 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 3H).

(S)-2-((6-((2,6-Дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 138)



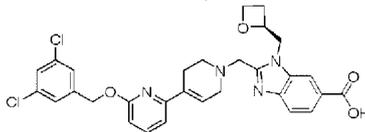
Соединение 138

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 579,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,60 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28-8,23 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,86-6,79 (ушир.s, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,81 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,37 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,5-Дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 139)



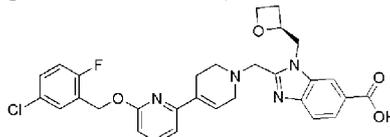
Соединение 139

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 579,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,66 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26-8,15 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,74-6,67 (ушир.s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=15,1, 2,4 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,7, 7,6 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 140)



Соединение 140

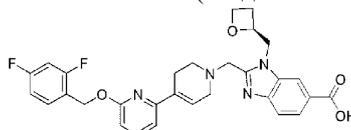
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 563,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 2H),

3,71 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2,4-Дифторбензил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 141)



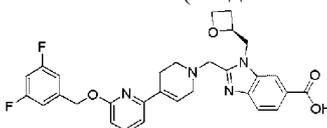
Соединение 141

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 547,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,56 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (ушир.s, 1H), 7,82 (dd,  $J=1,2, 7,2$  Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,62 (dd,  $J=8,4, 7,2$  Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,76 (ушир.s, 1H), 6,72 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,07 (dd,  $J=4,8, 2,4$  Гц, 1H), 4,83 (dd,  $J=7,2, 8$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=2, 12,4$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=7,2, 6,4$  Гц, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,09 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,93 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,5-Дифторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 142)



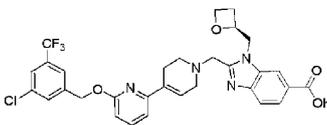
Соединение 142

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 547,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 3H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3-Хлор-5-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 143)



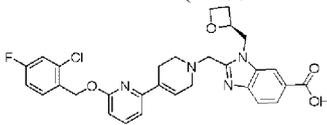
Соединение 143

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 613,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,70 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 4H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,09 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,11-3,88 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-Хлор-4-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 144)



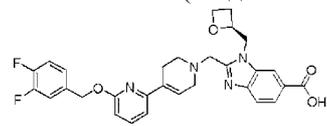
Соединение 144

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 563,3$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,75-6,70 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,4-Дифторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 145)



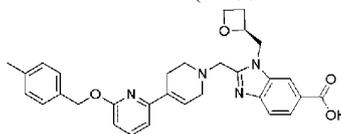
Соединение 145

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 546,9$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,36 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-Метилбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 146)



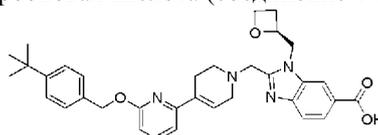
Соединение 146

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 525,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,57 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,06-8,03 (ушир.s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,66 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,16 (d,  $J=1,8$  Гц, 2H), 7,05 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,78-6,74 (ушир.s, 1H), 6,69 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 4,71 (dd,  $J=15,2, 7,2$  Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,5, 7,9$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=11,9, 6,0$  Гц, 1H), 4,03 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,88 (d,  $J=13,3$  Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,46-2,36 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 2,28 (s, 3H).

(S)-2-((6-((4-(трет-Бутил)бензил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 147)



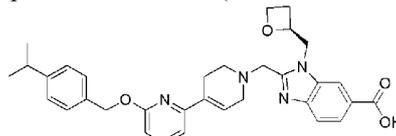
Соединение 147

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,70 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25-8,21 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,38-7,34 (ушир.s, 4H), 7,06 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,78-6,74 (ушир.s, 1H), 6,69 (d,  $J=8, 1$  Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,69-2,63 (m,  $J=16,4$  Гц, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

(S)-2-((6-((4-Изопропилбензил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 148)



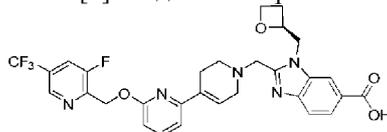
Соединение 148

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 553,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,56 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,23-8,18 (ушир.s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,59 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,22 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,79-6,73 (ушир.s, 1H), 6,69 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,1, 7,3$  Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=12,7$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,7, 7,5$  Гц, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,06 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,18 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

(S)-2-((6-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 149)



Соединение 149

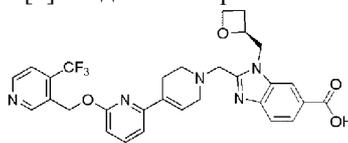
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 598,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,51 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,83-8,79 (ушир.s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,28-8,24 (ушир.s, 1H),

7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=16,3, 8,3 Гц, 2H), 7,07 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,63-6,57 (ушир.с, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,3, 7,4 Гц, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,8 Гц, 1H), 4,35 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 3H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 150)



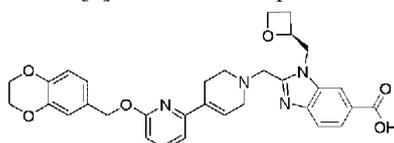
Соединение 150

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 580,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,43 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,97-8,95 (ушир.с, 1H), 8,82 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,26-8,23 (ушир.с, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,73-6,68 (ушир.с, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 3H).

(S)-2-((6-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 151)



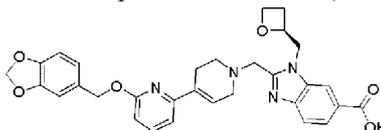
Соединение 151

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 569,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,46 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,05 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J=10,7 Гц, 2H), 5,07 (dt, J=7,0, 4,6 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,1, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,28-4,16 (m, 4H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,73 (d, J=17,8 Гц, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,52 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 152)



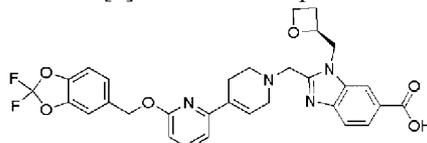
Соединение 152

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 555,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,34 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (qd, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=14,2, 7,1 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24 (d, J=9,6 Гц, 2H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,53 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,39 (dd, J=21,7, 13,3, 7,5 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 153)



Соединение 153

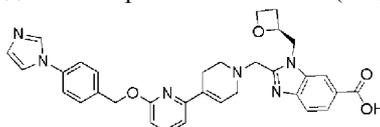
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 591,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,62 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d,

$J=8,1$  Гц, 1H), 7,31 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,80-6,68 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (d,  $J=14,6$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,1$  Гц, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (d,  $J=54,7$  Гц, 2H), 2,40 (s, 2H).

(S)-2-((6-((4-(1H-Имидазол-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 154)



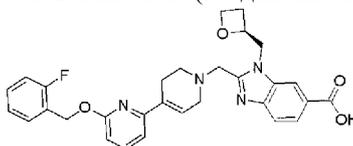
Соединение 154

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 577,0$ , время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,57 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,29-8,22 (ушир.s, 1H), 8,17-8,07 (ушир.s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,76-7,72 (ушир.s, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,52 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,80-6,76 (ушир.s, 1H), 6,74 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,75 (dd,  $J=15,2$ , 7,1 Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=15,1$ , 2,8 Гц, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,35 (dt,  $J=8,9$ , 5,9 Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-Фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 155)



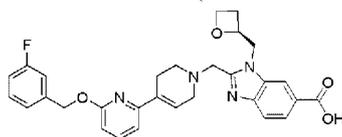
Соединение 155

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 529,2$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,53 (td,  $J=7,6$ , 1,6 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd,  $J=15,1$ , 2,6 Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,6$ , 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,24 (dd,  $J=27,8$ , 17,7 Гц, 4H), 2,75 (ушир.s, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,39 (m,  $J=21,3$ , 8,7 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((3-Фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 156)



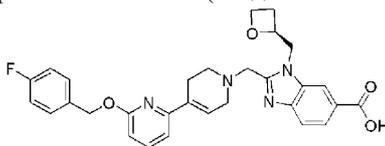
Соединение 156

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 529,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,54 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,32-8,31 (ушир.s, 1H), 7,98 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,34 (dd,  $J=13,8$ , 7,9 Гц, 1H), 7,20 (dd,  $J=27,8$ , 8,8 Гц, 2H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,70 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,85-4,84 (ушир.s, 1H), 4,72 (d,  $J=15,3$  Гц, 1H), 4,62 (dd,  $J=14,3$ , 7,2 Гц, 1H), 4,46 (dt,  $J=11,7$ , 5,9 Гц, 1H), 4,17 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,85 (d,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,74 (dd,  $J=17,0$ , 8,5 Гц, 1H), 2,64-2,63 (ушир.s, 2H), 2,51 (dd,  $J=17,6$ , 8,5 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-Фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 151)



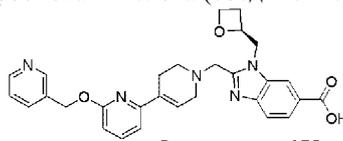
Соединение 157

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 529,0$ ; время удерживания (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1,54 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,23-8,19 (ушир.s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,67 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=8,6$ , 5,7 Гц, 2H), 7,18 (t,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,07 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,77-6,73 (ушир.s, 1H), 6,71 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,4$ , 7,1 Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,8$ , 7,6 Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=11,8$ , 5,9 Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-3-илметокси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 158)



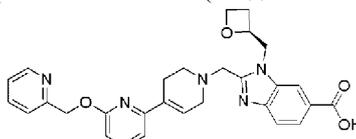
Соединение 158

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 512,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,32 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,67 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,253 (ушир.s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,08 (d,  $J=4$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,64 (dd,  $J=2,4, 2,4$  Гц, 1H), 4,45 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,73 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 3H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-2-илметокси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 159)



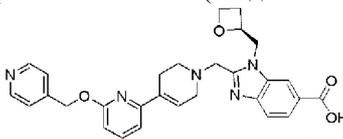
Соединение 159

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 512,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,33 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,56-8,52 (m, 1H), 8,26-8,22 (ушир.s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,70 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,08 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,67 (ушир.s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,53 (dd,  $J=2,4, 2,4$  Гц, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,05 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-4-илметокси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 160)



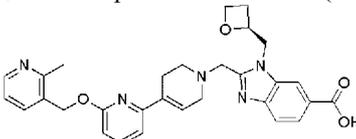
Соединение 160

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 512,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,32 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,53 (dd,  $J=1,6, 1,6$  Гц, 2H), 8,22 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd,  $J=1,2, 1,2$  Гц, 1H), 7,70 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 7,08 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,68 (ушир.s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,62 (dd,  $J=2,8, 2,8$  Гц, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,05 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,89 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,71 (d,  $J=6$  Гц, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,47 (d,  $J=4,4$  Гц, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-Метилпиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 161)



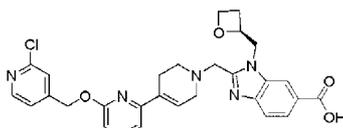
Соединение 161

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 526,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,34 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,35 (d,  $J=5,0$  Гц, 2H), 8,00 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,87 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,78-7,58 (m, 2H), 7,27 (dd,  $J=7,6, 5,1$  Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,79-6,65 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,25 (dd,  $J=12,0, 6,9$  Гц, 1H), 4,88 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,74 (dd,  $J=15,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=13,9, 7,8$  Гц, 1H), 4,48 (dt,  $J=9,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,20 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,88 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,66-2,65 (ушир.s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (dd,  $J=19,2, 8,2$  Гц, 1H).

(S)-2-((6-((2-Хлорпиридин-4-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 162)



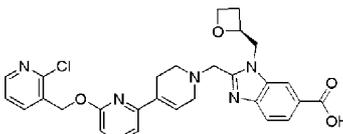
Соединение 162

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 546,0$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,43 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,37 (d,  $J=5$ , 1 Гц, 1H), 8,26-8,23 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,56-7,53 (ушир.s, 1H), 7,43 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,82 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,70-6,65 (ушир.s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,2$ , 7,4 Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=15,1$ , 2,6 Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,8$ , 7,6 Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 1H).

(S)-2-(((6-(2-Хлорпиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 163)



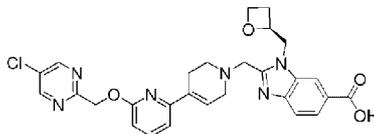
Соединение 163

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 545,8$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,23 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J=7,6$ , 4,8 Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,11 (dd,  $J=13,7$  Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H).

(S)-2-(((5-(2-Хлорпиримидин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 164)



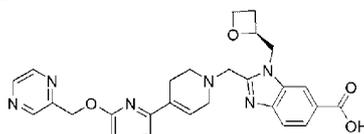
Соединение 164

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 547,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,31 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,89 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,79 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,76 (dd,  $J=15,4$ , 7,3 Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,45 (dd,  $J=13,6$ , 7,7 Гц, 1H), 4,34 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 4,03 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,88 (t,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,39 (dd,  $J=17,9$ , 9,3 Гц, 1H), 2,30 (s, 2H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-(((6-(пирозин-2-илметокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 165)



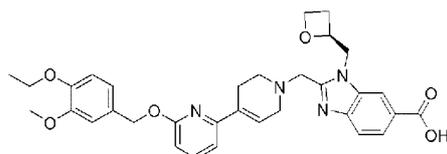
Соединение 165

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 513,3$ , время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,30 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,74 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,57 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,26-8,22 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,80 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,68-6,64 (ушир.s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=15,2$ , 2,7 Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,7$ , 7,7 Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=9,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H).

(S)-2-(((4-(3-Этокси-3-метоксибензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 166)



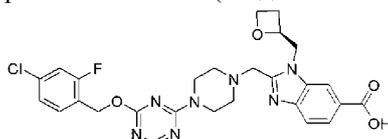
Соединение 166

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 585,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,46 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,23-8,18 (ушир.s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J=8,0, 4,6$  Гц, 2H), 6,96 (dd,  $J=8,2, 1,7$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,81-6,77 (ушир.s, 1H), 6,69 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,6, 7,6$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=8,7, 5,9$  Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,30 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

(S)-2-((4-(4-(2-(3,4-Хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 161)



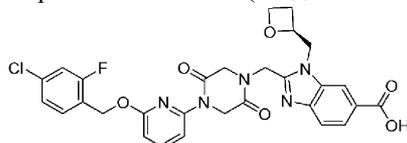
Соединение 167

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 568,2$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,43 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,39-8,37 (ушир.s, 1H), 8,27-8,22 (ушир.s, 1H), 7,82 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J=10,0, 1,9$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2, 7,1$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=12,9$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=14,0, 7,5$  Гц, 1H), 4,37 (dt,  $J=8,7, 5,8$  Гц, 1H), 3,97 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,84-3,74 (m, 5H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H).

(S)-2-((6-(4-(2-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 168)



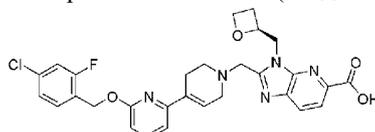
Соединение 168

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 594,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,05-8,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,87-7,85 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,43-7,39 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,67-6,65 (dd,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=0,8$  Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,14-5,11 (d,  $J=15,6$  Гц, 1H), 4,81-4,76 (m, 3H), 4,66-4,50 (m, 4H), 4,43-4,41 (m, 1H), 2,83-2,78 (t,  $J=9,6$  Гц, 1H), 2,51-2,46 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H).

(S)-2-((6-(4-(2-(3-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 169)



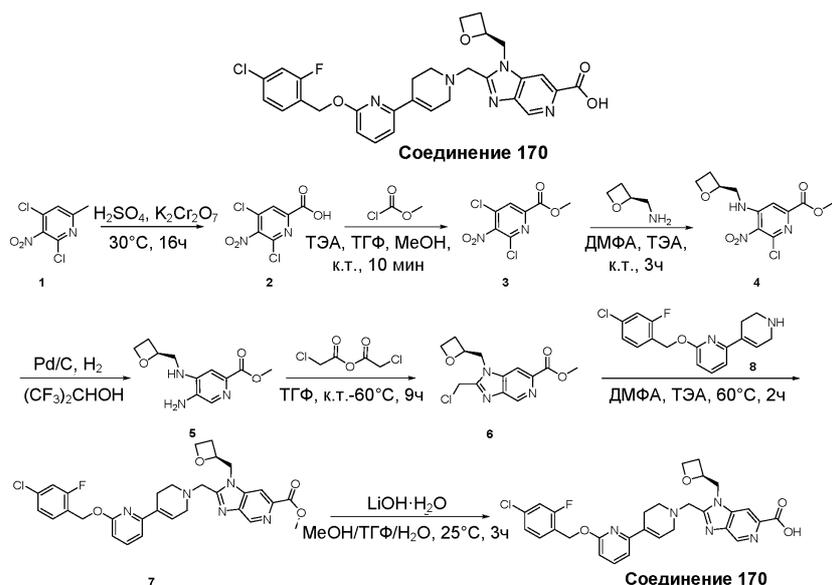
Соединение 169

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 565,1$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,80 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,13 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,68 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,55 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,47 (dd,  $J=10,0, 1,8$  Гц, 1H), 7,30 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,83 (dd,  $J=14,6, 6,5$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=14,7, 3,9$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=14,5, 7,0$  Гц, 1H), 4,35 (dd,  $J=14,8, 6,1$  Гц, 1H), 4,08 (dd,  $J=37,5, 13,6$  Гц, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,75 (d,  $J=5,3$  Гц, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (s, 1H).

(S)-2-((6-(4-(2-(3-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 170)



## Стадия 1.

В смесь 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина (1,0 г, 4,83 ммоль) в  $H_2SO_4$  (3 мл) добавляли оксидо-(оксидо(диоксо)хромио)окси-диоксо-хром дикалия (дихромат калия, 1,92 г, 6,52 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч при 30°C. Затем добавляли реакцию смесь в лед и перемешивали в течение 20 мин и фильтровали, промывали водой (10 мл), сушили с получением 4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,14 ммоль, выход 83,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 237,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,75 мин.

## Стадия 2.

Растворяли 4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоновую кислоту (900 мг, 3,72 ммоль) в смеси метанол/ТГФ (10 мл/10 мл), добавляли N,N-диэтилэтанамин (3,77 г, 37,22 ммоль, 5,19 мл) и метилкарбонохлоридат (2,11 г, 22,33 ммоль) во льду и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. После завершения взаимодействия добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Промывали органический слой насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ = градиент 0-70%) с получением метил-4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоксилата (900 мг, 3,51 ммоль, выход 94,4%).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 250,9$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,95 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (347 мг, 1,20 ммоль), метил-4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,20 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (363 мг, 3,59 ммоль) в ДМФА (5 мл) в течение 2 ч при 15°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением метил-6-хлор-5-нитро-4-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (145 мг, 0,336 ммоль, выход 28,2%, чистота 70%).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 302,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,76 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,89 (dd,  $J=11,9, 6,2$  Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,89 (t,  $J=11,5$  Гц, 1H), 4,53-4,24 (m, 2H), 3,88 (d,  $J=7,6$  Гц, 3H), 3,56 (dd,  $J=15,5, 10,7$  Гц, 2H), 2,63 (dt,  $J=14,7, 8,0$  Гц, 1H), 2,45 (dd,  $J=10,9, 6,9$  Гц, 1H).

## Стадия 4.

Перемешивали смесь метил-6-хлор-5-нитро-4-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (130 мг, 302 ммоль) и палладия (64,20 мг, 603 ммоль) в  $(CF_3)_2CHOH$  (10 мл) в течение 16 ч при 15°C в атмосфере  $H_2$ . Фильтровали реакцию смесь и концентрировали с получением целевого продукта метил-5-амино-4-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,295 ммоль).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 238,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,42 мин.

## Стадия 5.

В раствор метил-5-амино-4-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,295 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по частям добавляли раствор (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (76 мг, 442 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в

течение 2 ч, а затем грели при 60°C в течение 24 ч. Анализ ЖХМС указывал на сохранение исходного вещества. В реакционную смесь добавляли раствор (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (76 мг, 0,443 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 24 ч при 80°C. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры и выпаривали половину растворителя при пониженном давлении. Разбавляли полученный раствор EtOAc (30 мл) и обрабатывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Перемешивали двухфазную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Отделяли органический слой и экстрагировали водн. слой EtOAc (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(хлорметил)-1-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (80 мг, 0,189 ммоль, выход 64,2%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 296,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

Стадия 6.

В перемешиваемый раствор метил-2-(хлорметил)-1-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (80 мг, 0,189 ммоль) и 2-[[4-(4-хлор-2-фторфенил)-метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (60 мг, 0,189 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли N, N-диэтилэтанамин (57 мг, 0,568 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч вплоть до завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc (2×20 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (15 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил-2-[[4-[6-[[4-(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-1-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, 0,107 ммоль, выход 56,6%, чистота 62%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 578,1, время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,17 мин.

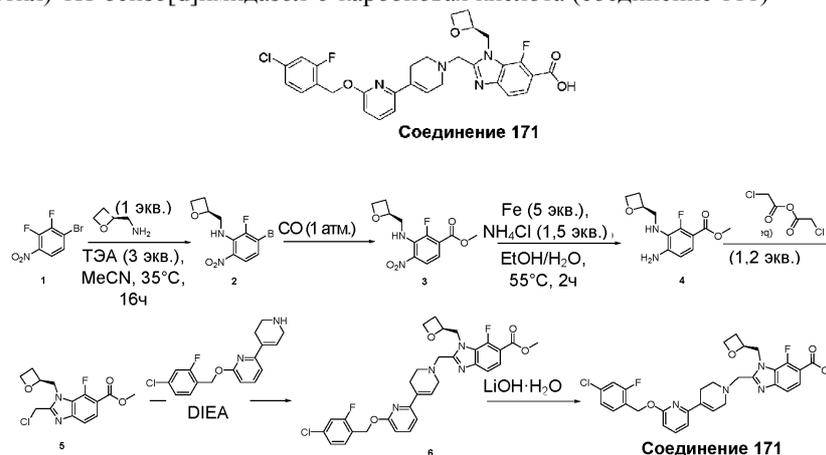
Стадия 7.

В перемешиваемый раствор метил-2-[[4-[6-[[4-(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-1-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, 0,107 ммоль) в ТГФ (1 мл), метаноле (1 мл), воде (1 мл) при 60°C добавляли моногидрат гидроксида лития (17 мг, 0,405 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч вплоть до завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, подкисляли смесь AcOH до pH ~6 и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[6-[[4-(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-1-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 0,018 ммоль, выход 17,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 564,1; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,81 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,59-7,40 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,06 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,88-4,59 (m, 2H), 4,52-4,28 (m, 2H), 4,03 (dd, J=51,9, 13,6 Гц, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (d, J=3,5 Гц, 1H), 2,65 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,39 (dd, J=21,4, 12,7 Гц, 2H).

(S)-2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 111)



Стадия 1.

Перемешивали смесь N,N-диэтилэтанамин (1,02 г, 10,08 ммоль, 1,41 мл), [[2(S)-оксетан-2-ил]метанамина (293 мг, 3,36 ммоль) и 1-бром-2,3-дифтор-4-нитробензола (800 мг, 3,36 ммоль) в MeCN (8 мл) при 35°C в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В реакционную смесь добавляли силикагель (2,0 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали сухой порошок на хроматографической колонке. Получали 3-бром-2-фтор-6-нитро-N-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]анилин (650 мг, 2,02 ммоль, выход 60,2%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 305, время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,02 мин.

## Стадия 2.

Трижды заменяли атмосферу над смесью 3-бром-2-фтор-6-нитро-N-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]анилина (200 мг, 0,655 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (48 мг, 0,066 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (166 мг, 1,64 ммоль) и этанола (302 мг, 6,56 ммоль) в ДМСО (2 мл) на монооксид углерода и перемешивали в атмосфере монооксида углерода при 80°C в течение 16 ч. Анализ ЖХМС указывал на наличие 40% продукта, 60% исходного вещества. Разбавляли реакционную смесь водой (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагеле. Получали метил-2-фтор-4-нитро-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (52 мг, 0,157 ммоль, выход 23,9%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 299$ , время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,07 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь этил-2-фтор-4-нитро-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (60 мг, 0,191 ммоль), железа (56 мг, 1,01 ммоль), хлорида аммония (16 мг, 0,302 ммоль) в этаноле (1 мл) и воде (0,1 мл) при 50°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В реакционную смесь добавляли силикагель (2 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали сухой порошок на хроматографической колонке (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1). Получали этил-4-амино-2-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (50 мг, 0,177 ммоль, чистота 95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 269$ , время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,78 мин.

## Стадия 4.

Перемешивали раствор этил-4-амино-2-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (50 мг, 0,177 ммоль), (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (36 мг, 0,212 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 80°C в течение 48 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В указанную систему добавляли раствор бикарбоната натрия (2 мл), после чего перемешивали ее в течение 15 мин. Добавляли силикагель (2 г). Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали сухой порошок на хроматографической колонке (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1). Получали этил-2-(хлорметил)-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (45 мг, 0,110 ммоль, выход 62,2%, чистота 80%) в виде коричневого вязкого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 327$ , время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,98 мин.

## Стадия 5.

Перемешивали раствор этил-2-(хлорметил)-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (45 мг, 0,110 ммоль), 2-[[4-хлор-2-фторфенил]метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (35 мг, 0,110 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (33 мг, 0,330 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 60°C в течение 3 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли солевым раствором (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×15 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Получали этил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (76 мг, 0,087 ммоль, выход 79,3%, чистота 70%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 609$ , время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,47 мин.

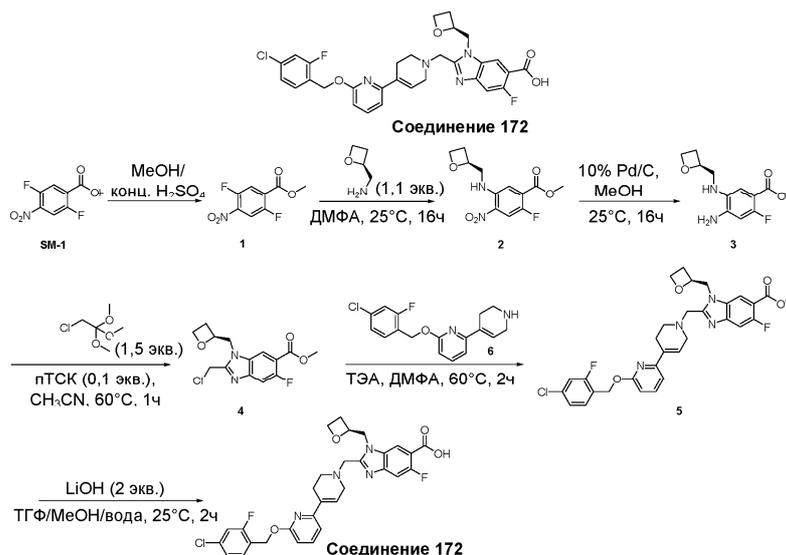
## Стадия 6.

В раствор этил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (76 мг, 0,087 ммоль) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (15 мг, 357 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Подкисляли реакционную смесь раствором уксусной кислоты до pH 5 и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-(((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил]метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (17 мг, 0,029 ммоль, выход 33,2%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 581$ , время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,88 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68-7,59 (m, 2H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34-5,19 (m, 1H), 5,05 (dd, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,3, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=13,9, 7,7 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,68 (d, J=16,6 Гц, 2H), 2,54 (dd, J=16,0, 11,4, 7,2 Гц, 1H).

(S)-2-(((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил]метил)-5-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 112)



## Стадия 1.

Перемешивали смесь 2,5-дифтор-4-нитробензойной кислоты (1 г, 4,92 ммоль), серной кислоты (161 мг, 1,64 ммоль, 0,1 мл) в MeOH (10 мл) при 65°C в течение ночи. Отслеживали результаты путем ЖХМС, охлаждали полученную смесь до к.т. и концентрировали в вакууме, затем растворяли остаток в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (910 мг, 4,19 ммоль, выход 85,1%) в виде желтого твердого вещества.

## Стадия 2.

Перемешивали смесь метил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (481 мг, 2,22 ммоль), [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (213 мг, 2,44 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 25°C в течение ночи, отслеживали результаты путем ЖХМС, выливали полученную смесь в воду и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир, об./об., 4/1) с получением метил-2-фтор-4-нитро-5-[[2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (185 мг, 651 ммоль, выход 29,32%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 285,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,72 мин.

## Стадия 3.

Продуovali смесь метил-2-фтор-4-нитро-5-[[2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (185 мг, 0,651 ммоль) и палладия (69 мг, 0,065 ммоль) в гексафторизопропанол (10 мл) в атмосфере водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали полученную смесь через целит. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением метил-4-амино-2-фтор-5-[[2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (159 мг, 0,625 ммоль, выход 96,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 255,2$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

## Стадия 4.

Перемешивали смесь метил-4-амино-2-фтор-5-[[2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (159 мг, 0,625 ммоль), 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (145 мг, 0,938 ммоль) и гидрата 4-метилбензолсульфонокислоты (12 мг, 0,062 ммоль) в MeCN (2 мл) при 60°C в течение 1 ч. Концентрировали полученную смесь и очищали путем хроматографии на силикагеле (элюировали смесью петролейный эфир/этилацетат, об./об., 1/4) с получением метил-2-(хлорметил)-6-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,262 ммоль, выход 41,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 313,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,73 мин.

## Стадия 5.

Перемешивали смесь метил-2-(хлорметил)-6-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,262 ммоль), 2-[[4-хлор-2-фторфенил]метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (84 мг, 0,262 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (80 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 60°C в течение 2 ч. Выливали полученную смесь в воду и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением метил-2-[[4-[6-[[4-хлор-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,201 ммоль, выход 76,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 595,3$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,79 мин.

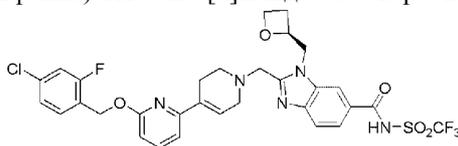
Стадия 6.

Перемешивали раствор метил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,113 ммоль), LiOH (5 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) при 25°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. После частичного удаления растворителя нейтрализовали смесь уксусной кислотой до pH 5 и очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 21,2×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и 0,025% NH<sub>3</sub>·Н<sub>2</sub>O), В: АСN; градиент: 34% В в течение 1 мин, затем 49% В в течение 7 мин, завершали через 15 мин; расход (мл/мин): 30,00; длина волны детектирования (нм): 214 и 254) с получением 2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (7 мг, 0,013 ммоль, выход 11,9%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 581,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,71 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,90-7,71 (m, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,16 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (dd, J=15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,34 (dt, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=25,8, 15,9 Гц, 3H), 2,68 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,39 (dd, J=22,8, 14,1 Гц, 2H), 2,1 (ушир.s, 2H).

(S)-2-(((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-N-((трифторметил)сульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 113)



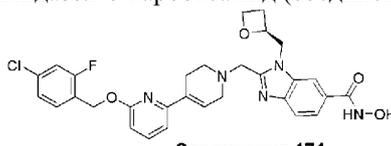
Соединение 173

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 693,9; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,84 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16-8,15 (ушир.s, 1H), 7,84 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,30 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78-6,68 (m, 2H), 6,09-6,08 (ушир.s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,07 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,75 (dd, J=15,2, 7,0 Гц, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,46 (dd, J=13,8, 7,6 Гц, 1H), 4,35 (dt, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,25-3,24 (ушир.s, 2H), 2,73 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,67-2,66 (ушир.s, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (d, J=10,6 Гц, 1H).

(S)-2-(((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-N-гидрокси-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 174)



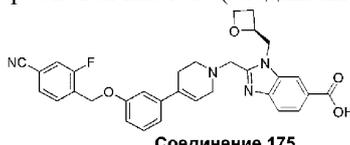
Соединение 174

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 578,7; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,60 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,53 (m, 5H), 7,30 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=7,4 Гц, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,46-2,32 (m, 3H).

(S)-2-(((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 175)



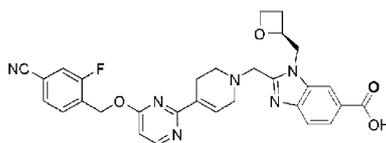
Соединение 175

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 553,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,51 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,26 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,80 (dd, J=14,9, 6,7 Гц, 1H), 4,65 (d, J=14,3 Гц, 1H), 4,47 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,35 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,10-3,85 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,79-2,64 (m, 3H), 2,44-2,23 (m, 3H).

(S)-2-(((4-(4-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 176)



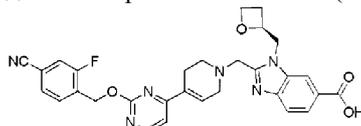
Соединение 176

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 555,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,22 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,52 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d,  $J=10,1$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,10- 5,04 (ушир.s, 1H), 4,80 (dd,  $J=15,3, 7,3$  Гц, 1H), 4,64 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,08 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,69-2,62 (m,  $J=6,4$  Гц, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 177)



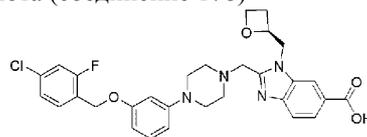
Соединение 177

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 555,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,35 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,54 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,81 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,07 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,27 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 178)



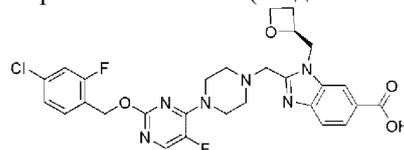
Соединение 178

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 565,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,57 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25-8,24 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,49 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,11 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,54 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,48-6,38 (m, 1H), 5,09 (d,  $J=8,4$  Гц, 3H), 4,78 (dd,  $J=15,1, 7,1$  Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J=13,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,37 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 3,98 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,80 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,13-3,12 (ушир.s, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,59 (td,  $J=11,4, 6,2$  Гц, 4H), 2,45-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 179)



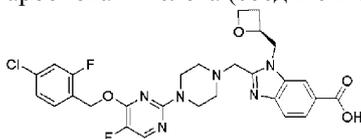
Соединение 179

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 585,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,76-7,74 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,44-7,40 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,19-5,18 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,86-4,78 (t,  $J=15,2$  Гц, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,06-2,70 (m, 5H), 2,43-2,39 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 180)



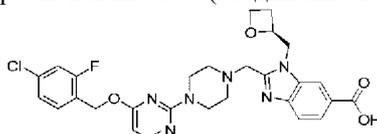
Соединение 180

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 585,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,54 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,09-8,06 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 8,01-8,00 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,86-7,84 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,44-7,40 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,18-7,15 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 7,14-7,11 (dd,  $J_1=9,6$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,80-2,69 (m, 5H), 2,51-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 181)



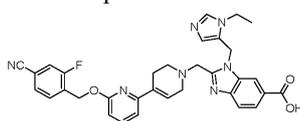
Соединение 181

Получали аналогично соединению 33.

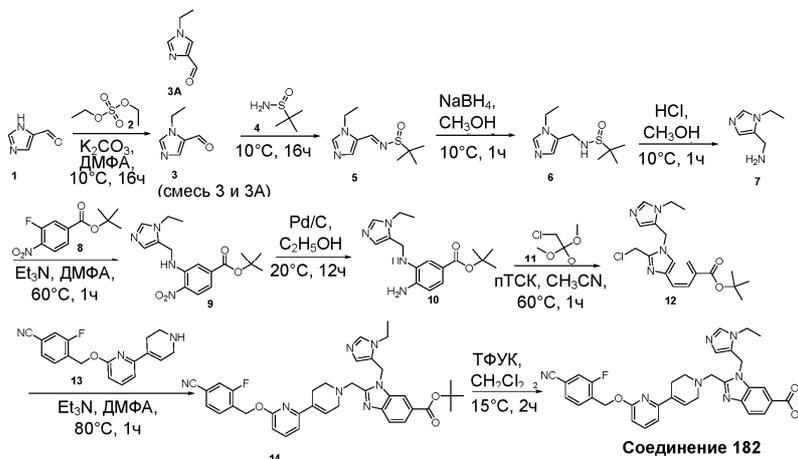
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,10 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,80 (dd,  $J=1,2$ , 1,2 Гц, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,47 (dd,  $J=2$  Гц,  $J=2$  Гц, 1H), 7,31 (dd,  $J=1,6$  Гц,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,10 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,96 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,80 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 2H).

2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 182)



Соединение 182



Стадия 1.

Перемешивали смесь диэтилсульфата (3,21 г, 20,81 ммоль, 2,72 мл), 1H-имидазол-5-карбальдегида (2,0 г, 20,81 ммоль) и карбоната калия (3,45 г, 24,98 ммоль, 1,51 мл) в ДМФА (20 мл) в течение 16 ч при 10°C в круглодонной колбе в атмосфере  $N_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением целевого продукта 3-этилимидазол-4-карбальдегида (1,2 г, 9,67 ммоль, выход 46,4%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 125$ ; время удерживания ( $NH_4HCO_3$ ) = 0,90 мин.

Стадия 2.

Перемешивали смесь тетраизопропоксититана (703 мг, 2,48 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 2,48 ммоль) и 3-этилимидазол-4-карбальдегида (307 мг, 2,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) в течение 16 ч при 10°C в круглодонной колбе (RBF) в атмосфере  $N_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта (NE)-N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,440 ммоль, выход 17,8%, чистота 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 228$ ; время удерживания ( $NH_4HCO_3$ ) = 1,15 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь (NE)-N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,0 г, 8,80 ммоль), боргидрида натрия (333 мг, 8,80 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 16 ч при 10°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,9 г, 3,92 ммоль, выход 44,6%, чистота 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 230; время удерживания (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,20 мин.

## Стадия 4.

Перемешивали смесь N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (101 мг, 0,440 ммоль), хлороводородной кислоты (16 мг, 0,440 ммоль) в метаноле (20 мл) в течение 1 ч при 10°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта (3-этилимидазол-4-ил)метанамина (20 мг, 0,160 ммоль, выход 36,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 126; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 0,70 мин.

## Стадия 5.

Перемешивали смесь трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоата (100 мг, 0,415 ммоль), (3-этилимидазол-4-ил)метанамина (52 мг, 0,415 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (126 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (2 мл) в течение 12 ч при 25°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 2:1) с получением целевого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 347,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,61 мин.

## Стадия 6.

Перемешивали смесь трет-бутил-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]-4-нитробензоата (500 мг, 1,44 ммоль) и Pd/C (154 мг) в этаноле (10 мл) в течение 12 ч при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-амино-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]бензоата (430 мг, 1,36 ммоль, выход 94,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 347,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,60 мин.

## Стадия 7.

Перемешивали смесь 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (5,6 мг, 0,036 ммоль), трет-бутил-4-амино-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]бензоата (12 мг, 0,036 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) в течение 1 ч при 60°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 2:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,021 ммоль, выход 58,5%, чистота 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 375; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

## Стадия 8.

Перемешивали смесь трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (120 мг, 0,320 ммоль), 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (99 мг, 0,320 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (32 мг, 0,320 ммоль) в ДМФА (5 мл) в течение 2 ч при 60°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 1:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,093 ммоль, выход 28,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 648; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,67 мин.

## Стадия 9.

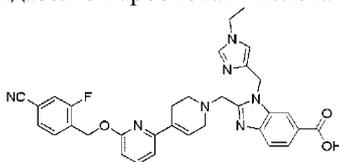
Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (50 мг, 0,077 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (9 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (5 мл) в течение 2 ч при 30°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, кон-

центрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,033 ммоль, выход 43,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 592; время удерживания (0,01%  $NH_4HCO_3$ ) = 1,31 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,61 (dd, J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, J=9,3, 1,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,93 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H).

2-(((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-((1-этил-1Н-имидазол-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 183)



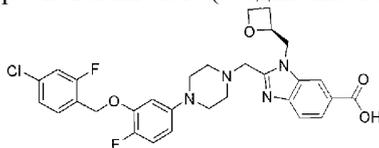
Соединение 183

Получали аналогично соединению 182.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 592; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,29 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 2H), 7,71 (d, J=77,3 Гц, 4H), 7,41 (d, J=38,1 Гц, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,69 (d, J=16,3 Гц, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,96 (d, J=61,0 Гц, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,24 (d, J=23,4 Гц, 3H).

(S)-2-(((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 184)



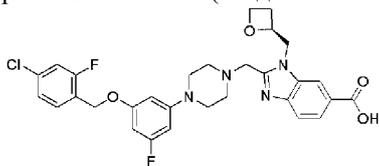
Соединение 184

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 584,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,58 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1,4 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (dd, J=10,0, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,88-6,82 (dd, J=7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 5,22-5,16 (s, 2H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,05-3,78 (dd, J=70,5, 13,5 Гц, 2H), 3,14-3,04 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 5H), 2,48-2,38 (m, 1H).

(S)-2-(((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 185)



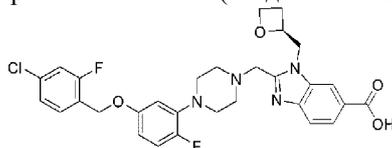
Соединение 185

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 583,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,37 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,37-6,32 (m, 2H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,01 (dd, J=13,8 Гц, 2H), 3,26-3,15 (m, 5H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,73-2,26 (m, 4H), 2,57-2,48 (m, 1H).

(S)-2-(((4-(5-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 186)



Соединение 186

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 583,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=1,2$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=1,6$  Гц, 9,6 Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=1,6$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 2H), 5,08-5,11 (m, 3H), 4,79 (dd,  $J=7,2$  Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 3,99 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,83 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,59-2,720 (m, 5H), 2,38-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 187)



Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 601,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,81 (dd,  $J=1,2$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,65 (dd,  $J=2,8$  Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 3,80-4,01 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 4H), 2,56-2,72 (m, 5H), 2,40-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 188)



Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 601,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,59 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,52 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,27 (dd,  $J=7,0$ , 4,7 Гц, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,82 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,29 (dd,  $J=9,6$ , 4,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,92 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 4,75 (dd,  $J=15,3$ , 2,6 Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J=13,8$ , 7,9 Гц, 1H), 4,49 (dt,  $J=9,0$ , 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,97 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,72 (d,  $J=4,6$  Гц, 4H), 2,57-2,52 (m, 1H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 189)



Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581,1$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,59 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 6,47-6,42 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,01-3,79 (dd,  $J=70,7$ , 13,5 Гц, 2H), 3,16-3,11 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 190)



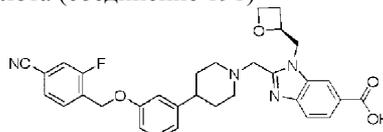
Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 595,3$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,65 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,50 (dd,  $J=8,1$ , 1,9 Гц, 1H), 5,28 (dt,  $J=7,0$ , 4,6 Гц, 1H), 5,08 (ушир.s, 2H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,74 (dd,  $J=15,3$ , 2,5 Гц, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,48 (m,  $J=9,1$ , 5,9 Гц,

1H), 4,07 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,96 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,20 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,81 (m, J=16,1, 12,8, 8,2 Гц, 1H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,59-2,48 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 191)



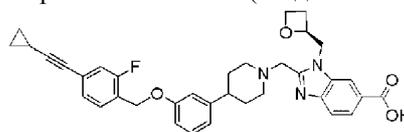
**Соединение 191**

Получали аналогично соединению 239.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 577,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,33 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,93-7,90 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 3H), 7,55-7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,76-4,36 (m, 4H), 3,94-3,76 (m, 2H), 2,38-2,4 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 4H), 0,86-0,83 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 192)



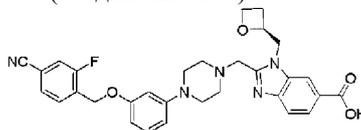
**Соединение 192**

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 594,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,71 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 3H), 5,10 (s, 3H), 4,81 (dd, J=15,1, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (d, J=12,6 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=13,5, 7,7 Гц, 1H), 4,38 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,79 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,87 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,71 (dd, J=15,3, 9,4 Гц, 1H), 2,45 (d, J=9,2 Гц, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 6H), 0,89 (dd, J=15,1, 9,4, 5,7 Гц, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-Циано-2-фторбензилокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 193)



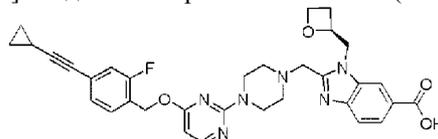
**Соединение 193**

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 556,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,44 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,08-8,06 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,85-7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,65 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,48-7,45 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=0,8$  Гц, 1H), 7,38-7,35 (dd,  $J_1=9,6$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 7,18-7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58-6,55 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,6$  Гц, 1H), 6,52-6,51 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,45-6,42 (dd,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,77-4,60 (m, 3H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,77-2,69 (t, J=14,0 Гц, 5H), 2,48-2,43 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 194)



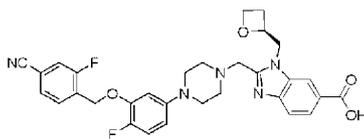
**Соединение 194**

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 597,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,51 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J=6 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,49 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,64 (dd, J=2,4 Гц, J=15,2 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,95 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,80 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 195)



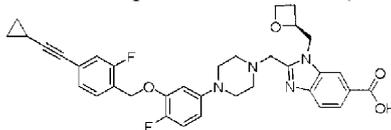
Соединение 195

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 574,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,06 (dd,  $J=11,1, 9,0$  Гц, 1H), 6,85 (dd,  $J=7,5, 2,6$  Гц, 1H), 6,47 (dt,  $J=8,9, 3,2$  Гц, 1H), 5,29 (ушир.s, 2H), 5,10 (dd,  $J=9,6, 4,8$  Гц, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,3, 7,2$  Гц, 1H), 4,65 (dd,  $J=15,2, 2,6$  Гц, 1H), 4,48 (dd,  $J=13,7, 7,7$  Гц, 1H), 4,38 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 3,99 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,82 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,09 (ушир.s, 4H), 2,70 (m,  $J=11,8, 5,8$  Гц, 1H), 2,60 (m,  $J=11,4, 5,3$  Гц, 4H), 2,41 (m,  $J=19,1, 8,2$  Гц, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 196)



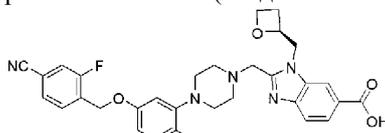
Соединение 196

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 613,4$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,44 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=10,7$  Гц, 1H), 6,98 (dd,  $J=11,0, 9,0$  Гц, 1H), 6,74 (dd,  $J=7,3, 2,7$  Гц, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,29 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 5,16 (ушир.s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (dd,  $J=15,2, 2,7$  Гц, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,48 (dt,  $J=9,3, 6,0$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,13 (d,  $J=4,5$  Гц, 4H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,71 (ушир.s, 4H), 2,56 (dd,  $J=18,2, 9,3$  Гц, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 0,91 (m,  $J=6,7, 4,0$  Гц, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(5-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 191)



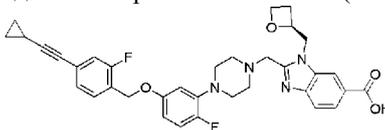
Соединение 197

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 574,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,48 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,21-8,20 (ушир.s, 1H), 7,95 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,73 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=10,6$  Гц, 3H), 6,95 (dd,  $J=12,3, 8,9$  Гц, 1H), 6,66 (dd,  $J=7,2, 2,6$  Гц, 1H), 6,57 (dd,  $J=8,8, 3,0$  Гц, 1H), 5,27 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,84 (ушир.s, 1H), 4,72 (dd,  $J=15,2, 2,4$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=13,9, 7,6$  Гц, 1H), 4,46 (dt,  $J=8,9, 5,9$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,10-3,09 (ушир.s, 4H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,72 (d,  $J=21,8$  Гц, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 198)



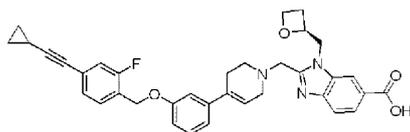
Соединение 198

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 613,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,69 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,28-8,27 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,48 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,04 (dd,  $J=12,5, 8,6$  Гц, 1H), 6,64-6,51 (m, 2H), 5,13-5,00 (m, 3H), 4,79 (dd,  $J=15,2, 7,2$  Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,38 (dt,  $J=9,0, 5,9$  Гц, 1H), 3,99 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,82 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,00-2,99 (ушир.s, 4H), 2,76-2,54 (m, 5H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,56 (dd,  $J=9,3, 4,1$  Гц, 1H), 0,89 (dd,  $J=12,8, 8,3, 4,6$  Гц, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 199)



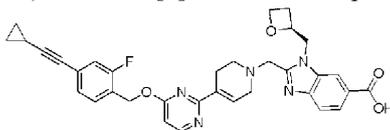
Соединение 199

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 592,3; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,47 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,32-3,25 (m, 3H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-(2-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 200)



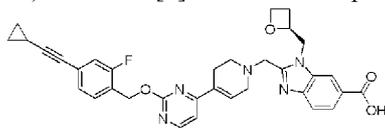
Соединение 200

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 594,3; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,40 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42-8,40 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,77-0,75 (m, 2H).

(S)-2-((4-(2-(4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 201)



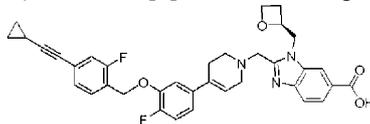
Соединение 201

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 594,3; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,36 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,48-8,46 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-(2-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 202)



Соединение 202

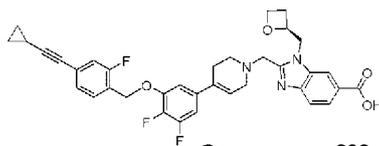
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 610,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,69 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,19-6,12 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,06-3,88 (dd,  $J=58,7, 13,4$  Гц, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,79-2,61 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-(2-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 203)

046435



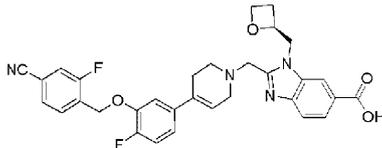
Соединение 203

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 628,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,57 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,51 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,17 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 0,88-0,93 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 204)



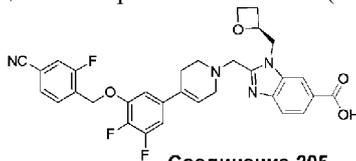
Соединение 204

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 571,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,50 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,95-7,93 (d,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,66-7,64 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,08-3,89 (dd,  $J=59,2, 13,3$  Гц, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 205)



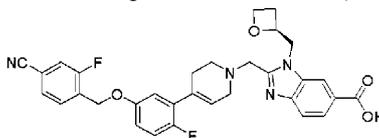
Соединение 205

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 589,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,44 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=1,2$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,78 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,24-5,26 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 2H), 4,46-4,48 (m, 1H), 4,03-4,18 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 3H), 2,49-2,54 (m, 3H).

(S)-2-((4-(5-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 206)

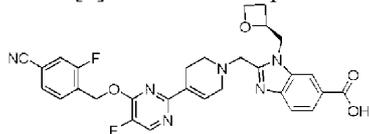


Соединение 206

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 571,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,41 мин.

(S)-2-((4-(4-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 207)



Соединение 207

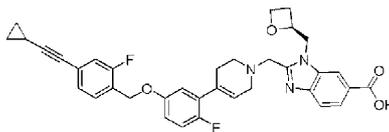
Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 573,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,24 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,61 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,24 (ушир.s, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,05 (ушир.s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,07 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,62-2,72 (m,

3H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 208)



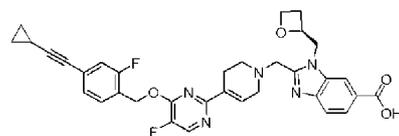
**Соединение 208**

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 569,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,59 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((4-(4-(4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 209)



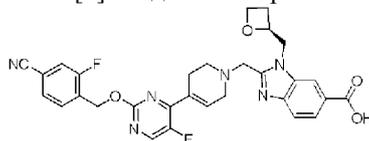
**Соединение 209**

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 612,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,65 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,58 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,52 (t,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,25 (dd,  $J=18,2, 9,5$  Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (d,  $J=14,9$  Гц, 1H), 4,47 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,36 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 3,30-3,14 (m, 3H), 2,70 (d,  $J=23,6$  Гц, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,55 (t,  $J=6,5$  Гц, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,74 (dd,  $J=4,9, 2,6$  Гц, 2H).

(S)-2-((4-(2-(4-Циано-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 210)



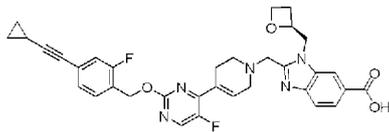
**Соединение 210**

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 573,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,39 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,30-8,29 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84-7,83 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,67-7,64 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,46-7,44 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,38-7,35 (dd,  $J_1=9,2$  Гц,  $J_2=0,8$  Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,21 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,78-4,60 (m, 3H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,86-2,83 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,75-2,67 (m, 3H), 2,46-2,44 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H).

(S)-2-((4-(2-(4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 211)



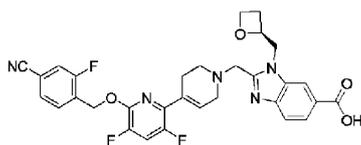
**Соединение 211**

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 612,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,40 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,29-8,28 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,83-7,80 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,39-7,36 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,12-7,10 (dd,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 7,06-7,04 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,21-5,20 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,75-4,73 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,40-4,38 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,85-2,83 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3,5-дифтор-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 212)

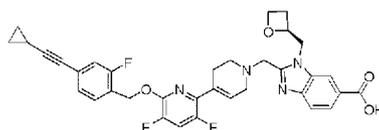


Соединение 212

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 590,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

(S)-2-((4-(6-(4-(Циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 213)



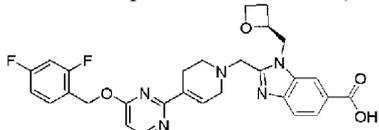
Соединение 213

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 629,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,65 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,49 (t,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,39 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,10 (dd,  $J=22,5, 9,3$  Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (dd,  $J=12,1, 6,8$  Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,62 (dd,  $J=14,0, 7,6$  Гц, 1H), 4,46 (dt,  $J=9,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,18 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,75 (dd,  $J=15,9, 9,7$  Гц, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 1,46 (dd,  $J=13,1, 8,4, 5,0$  Гц, 1H), 0,89 (dt,  $J=6,4, 4,0$  Гц, 2H), 0,78-0,69 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-(2,4-Дифторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 214)



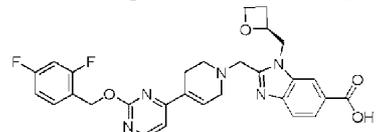
Соединение 214

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 548,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,50 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (dd,  $J=8,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,81 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,06 (dt,  $J=7,4, 4,9$  Гц, 1H), 4,81 (dd,  $J=15,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J=14,3, 7,1$  Гц, 1H), 4,37 (dt,  $J=9,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,10 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,94 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,33-3,20 (m, 3H), 2,80-2,57 (m, 5H), 2,40 (dd,  $J=13,4, 6,4$  Гц, 1H).

(S)-2-((4-(2-((2,4-Дифторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 215)



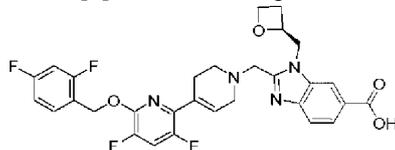
Соединение 215

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 548,0; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,40 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,49 (t,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,60 (dd,  $J=15,1, 8,6$  Гц, 1H), 7,23 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,08-6,96 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,91 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (dd,  $J=15,3, 2,5$  Гц, 1H), 4,64 (dd,  $J=13,9, 7,9$  Гц, 1H), 4,47 (dt,  $J=9,1, 5,9$  Гц, 1H), 4,18 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 4,07 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,36 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 2,87 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,51 (dd,  $J=13,8, 6,6$  Гц, 1H).

(S)-2-((4-(6-(2,4-Дифторбензилокси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 216)



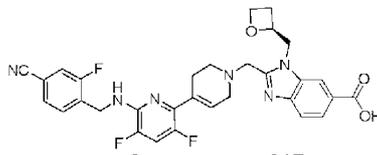
Соединение 216

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 583,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,45 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,24 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,94 (t,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=1,6$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,51 (ушир. s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,65 (dd,  $J=2,8$  Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,90-4,09 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,63-2,78 (m, 3H), 2,58 (ушир. s, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)амино)-3,5-дифтор-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 217)



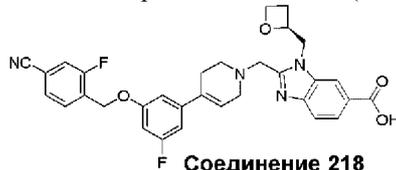
Соединение 217

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 589,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,46 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 3H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,06-3,84 (dd,  $J=64,4$ , 13,5 Гц, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 218)



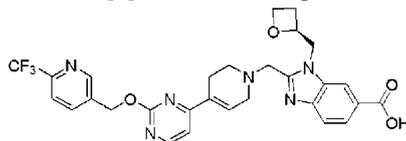
Соединение 218

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,89 (dd,  $J=23,4$ , 12,3 Гц, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,06 (d,  $J=4,7$  Гц, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,2$ , 7,4 Гц, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,6$ , 7,5 Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=9,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,90 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,82-2,58 (m, 3H), 2,40 (dd,  $J=29,1$ , 20,5 Гц, 4H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((4-(2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 219)



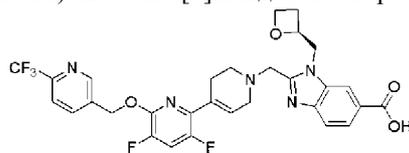
Соединение 219

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 567,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,63 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,56 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,81 (dd,  $J=8,4$ , 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,28 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,78 (dd,  $J=15,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,63 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 4,46 (dd,  $J=13,8$ , 7,7 Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=12,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,08 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,93 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (d,  $J=11,3$  Гц, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H).

(S)-2-((3,5-Дифтор-6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-5',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 220)



Соединение 220

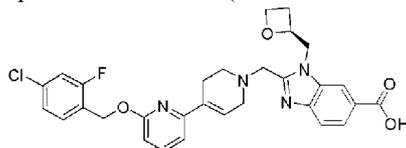
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 616,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,42 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,50 (ушир. s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,64 (dd,  $J=2,4$  Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,22-3,24 (m,

2H), 2,64-2,75 (m, 3H), 2,54 (ушир.s, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 221)



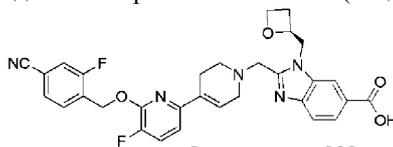
Соединение 221

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 564,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,60 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,11-3,88 (dd,  $J=62,7, 13,5$  Гц, 2H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фтор-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 222)



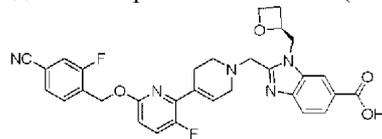
Соединение 222

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 572,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,30 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,71 (dd,  $J=14,8, 7,9$  Гц, 2H), 7,61 (dd,  $J=15,5, 4,7$  Гц, 2H), 7,47 (dd,  $J=10,0, 8,2$  Гц, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,2, 2,7$  Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,25 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 4,87 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,72 (dd,  $J=15,3, 2,6$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=13,9, 7,8$  Гц, 1H), 4,47 (dt,  $J=9,1, 6,0$  Гц, 1H), 4,16 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,27 (t,  $J=10,6$  Гц, 2H), 2,79 (dd,  $J=22,2, 12,7, 6,8$  Гц, 3H), 2,67-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-2'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 223)



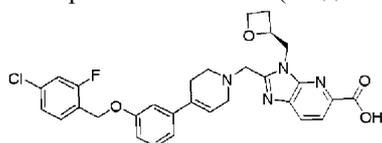
Соединение 223

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 572,2; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,31 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 3H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,26 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,72 (dd,  $J=27,6, 14,6$  Гц, 1H), 4,54 (dd,  $J=15,1, 12,6, 5,5$  Гц, 2H), 4,11 (dd,  $J=49,6, 13,7$  Гц, 2H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,70-2,45 (m, 3H), 1,52 (d,  $J=17,0$  Гц, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 224)



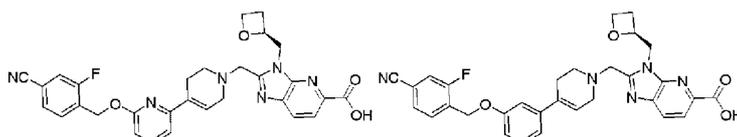
Соединение 224

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 563,0; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,59 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,12 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,59 (t,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,49 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,33 (dd,  $J=8,2, 1,8$  Гц, 1H), 7,25 (t,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 6,98-6,83 (m, 1H), 6,19-6,18 (ушир.s, 1H), 5,20-5,09 (m, 3H), 4,83 (dd,  $J=14,6, 6,5$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=14,6, 4,1$  Гц, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,7, 7,6$  Гц, 1H), 4,36 (dt,  $J=8,9, 6,1$  Гц, 1H), 4,11 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,02 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,22-3,21 (ушир.s, 2H), 2,76 (t,  $J=5,5$  Гц, 2H), 2,67 (dt,  $J=22,7, 8,2$  Гц, 1H), 2,49-2,45 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 225)



Соединение 225

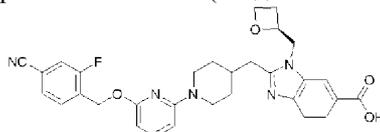
Соединение 225

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 555$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,59 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=10,3$  Гц, 1H), 7,70 (dd,  $J=9,6, 6,1$  Гц, 3H), 7,10 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,25-5,00 (m, 1H), 4,82 (dd,  $J=14,7, 6,5$  Гц, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,47 (dd,  $J=13,8, 7,6$  Гц, 1H), 4,35 (dt,  $J=12,0, 6,1$  Гц, 1H), 4,11 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 4,01 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H).

(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 226)



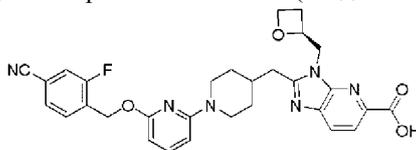
Соединение 226

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 556,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,22 (ушир.s, 1H), 8,10 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,99 (ушир.s, 1H), 7,60 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,42 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,16 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (d,  $J=11,8$  Гц, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 1,86 (m, 3H).

(S)-2-((1-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 221)



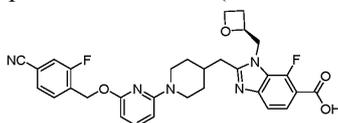
Соединение 227

Получали аналогично соединению 228.

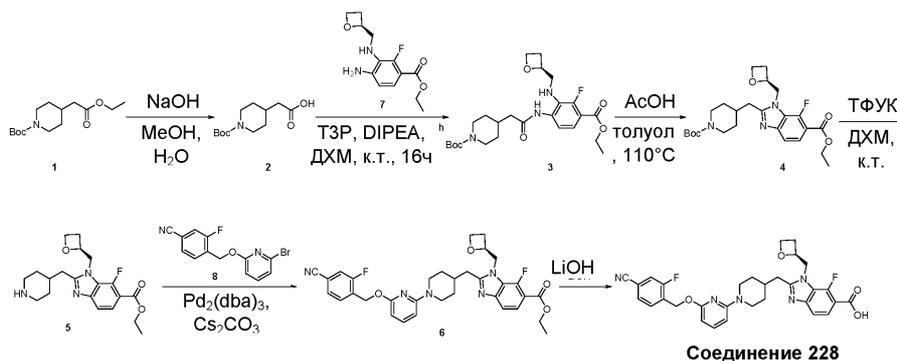
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 557,1$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,51 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,15 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,63 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,54 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,43 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,10 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,24 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,76 (dd,  $J=15,1, 6,8$  Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=21,8, 14,5, 5,1$  Гц, 2H), 4,41 (dt,  $J=12,2, 6,1$  Гц, 1H), 4,24 (d,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,78 (dd,  $J=23,9, 10,6$  Гц, 3H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,33-2,32 (ушир.s, 1H), 1,77 (d,  $J=12,6$  Гц, 2H), 1,29 (t,  $J=12,0$  Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 228)



Соединение 228



Соединение 228

## Стадия 1.

В суспензию трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,84 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли гидроксид натрия (147 мг, 3,69 ммоль) и воду (1 мл) при к.т. Перемешивали смесь в течение 1 ч. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)уксусной кислоты (440 мг, неочищенная) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС: [M-56+H]<sup>+</sup> = 188,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

## Стадия 2.

В суспензию 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)уксусной кислоты (272 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли этил-4-амино-2-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (200 мг, 0,745 ммоль), 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (18,98 г, 59,64 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (289 мг, 2,24 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 16 ч. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/этилацетат 2:1) с получением трет-бутил-4-[2-[4-этоксикарбонил-3-фтор-2-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]анилино]-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,176 ммоль, выход 23,6%, чистота 57,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 494,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,95 мин.

## Стадия 3.

В суспензию трет-бутил-4-[2-[4-этоксикарбонил-3-фтор-2-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]анилино]-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,304 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мг, 40 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 ч. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,207 ммоль, выход 68,2%, чистота 98,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 476,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

## Стадия 4.

В суспензию этил-2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (23 мг, 210 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]-2-(4-пиперидилметил)бензимидазол-5-карбоксилата (55 мг, 0,123 ммоль, выход 58,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 376,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44 мин.

## Стадия 5.

В суспензию 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (54 мг, 176 ммоль) и этил-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]-2-(4-пиперидилметил)бензимидазол-5-карбоксилата (55 мг, 146 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладий (27 мг, 0,029 ммоль), бензил-[1-[2-[бензил(фенил)фосфанил]-1-нафтил]-2-нафтил]фенилфосфан (19 мг, 0,029 ммоль) и карбонат цезия (143 мг, 0,439 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением этил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-4-пиперидил]метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,041 ммоль, выход 28,3%, чистота 62,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 602,1; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2,13 мин.

## Стадия 6.

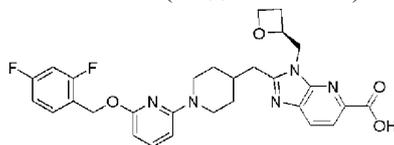
В суспензию этил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-4-пиперидил]метил]-4-фтор-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли гидроксид натрия (13 мг, 0,332 ммоль) в воде (1 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 4 ч. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]-

имидазол-6-карбоновой кислоты (7 мг, 0,012 ммоль, выход 18,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 574,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,91-7,85 (m, 1H), 7,74-7,57 (m, 3H), 7,51-7,32 (m, 2H), 6,34 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,08 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,00 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,68 (dd,  $J=15,5, 7,4$  Гц, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,34 (dt,  $J=8,9, 6,0$  Гц, 1H), 4,18 (d,  $J=12,9$  Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,76 (d,  $J=12,1$  Гц, 2H), 1,20 (dd,  $J=22,7, 10,3$  Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((2,4-Дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 229)



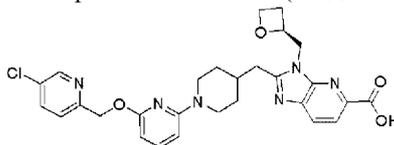
Соединение 229

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 550,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,66 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,17 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J=15,2, 8,7$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,30 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,07 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,27 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,79 (dd,  $J=15,3, 6,7$  Гц, 1H), 4,70 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 4,61 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,33 (d,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,83 (dd,  $J=27,1, 15,2$  Гц, 3H), 2,53-2,52 (ушир.s, 1H), 2,37-2,36 (ушир.s, 1H), 1,83 (d,  $J=11,8$  Гц, 2H), 1,40 (dd,  $J=21,2, 11,7$  Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-Хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 230)



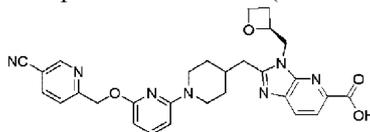
Соединение 230

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 549,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,45 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,56 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,91-7,88 (dd,  $J=8,4, 2,5$  Гц, 1H), 7,47-7,41 (dd,  $J=15,9, 8,1$  Гц, 2H), 6,31 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,10 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,53-4,22 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,14 (d,  $J=13,0$  Гц, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,73 (d,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-Цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 231)



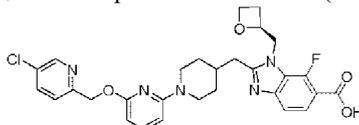
Соединение 231

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 540,3$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,70 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,92-8,90 (m, 1H), 8,24-8,15 (m, 3H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 6,36 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,24 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-Хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 232)



Соединение 232

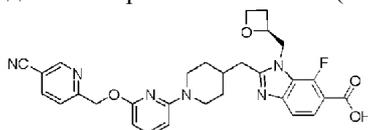
Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 566,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,90 (dd,  $J=8,4, 2,5$  Гц, 1H), 7,62 (dd,  $J=8,4, 6,8$  Гц, 1H), 7,43 (dd,  $J=15,2, 8,2$  Гц, 3H), 6,32 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,09 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,99 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 4,67 (dd,  $J=15,5, 7,4$  Гц, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,33 (dt,  $J=9,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,12 (d,  $J=13,4$  Гц,

2H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,39 (dd, J=17,7, 9,1 Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,71 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,29-1,05 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-Цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 233)



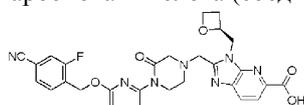
Соединение 233

Получали аналогично соединению 228.

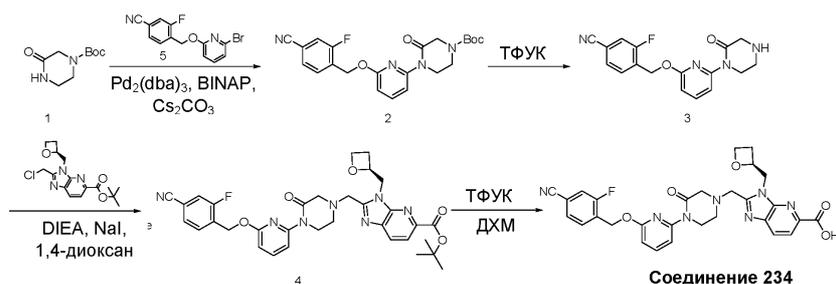
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 557,3$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,39 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,97 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,27 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,69-7,51 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 2H), 6,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,13 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=14,3, 10,0 Гц, 2H), 4,33 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,2 Гц, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,70 (t, J=11,0 Гц, 3H), 2,40 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,69 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,11 (d, J=12,5 Гц, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-Циано-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 234)



Соединение 234



Стадия 1.

Перемешивали смесь трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 2,50 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (767 мг, 2,50 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она-палладия (229 мг, 0,249 ммоль), бензил-[1-[2-[бензил(фенил)фосфанил]-1-нафтил]-2-нафтил]-фенилфосфана (325 мг, 0,499 ммоль), карбоната цезия (2,44 г, 7,49 ммоль) в толуоле (30 мл) в течение 1 ч при 100°C в атмосфере  $\text{N}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 4:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 427,0$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,95 мин.

Стадия 2.

В смесь трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,938 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл), перемешивали в течение 0,5 ч при к.т. в RBF в атмосфере  $\text{N}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением целевого продукта 3-фтор-4-[[6-(2-оксопиперазин-1-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 327,1$ ; время удерживания (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1,31 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь 3-фтор-4-[[6-(2-оксопиперазин-1-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (300 мг, 0,919 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2-(2S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (311 мг, 0,919 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (475 мг, 3,68 ммоль), йодида натрия (14 мг, 0,092 ммоль) в диоксане (20 мл) в течение 2 ч при 80°C в RBF в атмосфере  $\text{N}_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-

циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (210 мг, 0,334 ммоль, выход 36,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 628,3$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,85 мин.

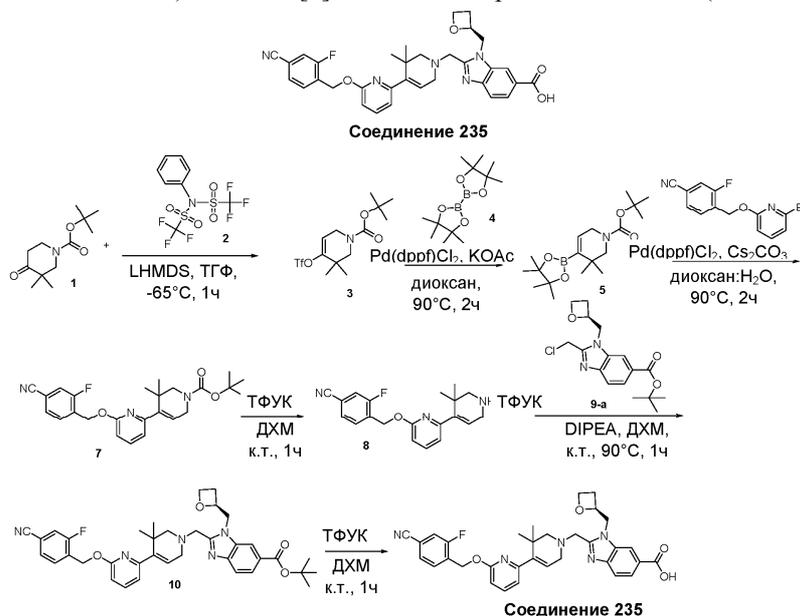
Стадия 4.

В смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (114 мг, 0,182 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,40 г, 65 ммоль, 5 мл), перемешивали в течение 0,5 ч при к.т. в RBF в атмосфере  $N_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (33 мг, 0,057 ммоль, выход 31,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 572,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,36 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,12-8,10 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,99-7,97 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,90-7,88 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,59-7,57 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,74-6,72 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,85-3,82 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,95-2,92 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',3'-диметил-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 235)



Стадия 1.

В раствор трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3 г, 13,20 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли смесь бис-(триметилсилил)амида лития (1 М, 14,25 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже  $-60^\circ C$ . После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при  $-65^\circ C$  в течение 1,5 ч, а затем по каплям добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (5,09 г, 14,25 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана в течение 10 мин. Реакционная смесь приобретала темно-коричневую окраску. Оставляли раствор нагреваться до  $0^\circ C$ , затем до к.т. и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию нас. водным  $NH_4Cl$ , экстрагировали смесь ЭА (3×60 мл), промывали соевым раствором (1×50 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали остаток путем хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, элюируя смесью гексаны:этилацетат (5:1), с получением целевого продукта трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,55 г, 7,10 ммоль, выход 53,8%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 304,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,26 мин.

Стадия 2.

Перемешивали смесь трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (530 мг, 2,09 ммоль),  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (101 мг, 0,139 ммоль) и  $KOAc$  (273 мг, 2,78 ммоль) в диоксане (9 мл) в течение 2 ч при  $90^\circ C$  в RBF в атмосфере  $N_2$  до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, использовали реакционную смесь непо-

средственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3.

Перемешивали смесь трет-бутил-3,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,208 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)-оксиметил]-3-фторбензонитрила (70 мг, 0,228 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 мг, 0,090 ммоль) и Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (6 мл) в течение 2 ч при 90°C в атмосфере аргона до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 10:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,046 ммоль, выход 22%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 438,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,37 мин.

Стадия 4.

В смесь трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ТФУК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 ч при к.т. в RBF до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта 4-[[6-(3,3-диметил-2,6-дигидро-1H-пиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]-3-фторбензонитрила (16 мг, 0,036 ммоль, выход 77,7%, соль ТФУК) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 338,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

Стадия 5.

Перемешивали смесь 4-[[6-(3,3-диметил-2,6-дигидро-1H-пиридин-4-ил)-2-пиридил]-оксиметил]-3-фторбензонитрила (16 мг, 0,035 ммоль, соль ТФУК), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (12 мг, 0,035 ммоль) и DIPEA (23 мг, 0,177 ммоль) в диоксане (3 мл) в течение 1 ч при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)-метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (7 мг, 0,011 ммоль, выход 29,9%, чистота 96,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 638,3; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,92 мин.

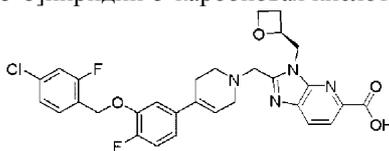
Стадия 6.

В смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (7 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ТФУК (1,18 г, 10,38 ммоль, 0,8 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 ч при к.т. до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением целевого продукта (S)-2-(((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',3'-диметил-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,5 мг, 0,003 ммоль, выход 23,2%, чистота 98,9%) в виде бледного белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 582,3; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,37 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (ушир.s, 1H), 7,89 (d, J=10 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,60 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8 Гц, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,07 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,89 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

(S)-2-(((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 236)



Соединение 236

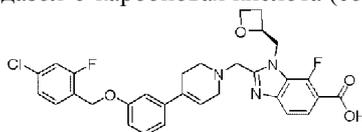
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 581,0; время удерживания (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,57 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,08 (d, J=8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8 Гц, 1H), 7,59 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=2, 10 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,22-

3,16 (m, 3H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 231)



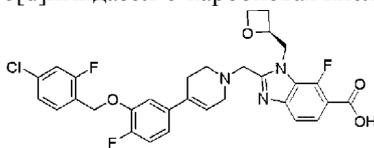
Соединение 237

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 580,0$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,62 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,61 (dt,  $J=16,2, 8,3$  Гц, 2H), 7,50 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,34 (dd,  $J=8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,26 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=1,3$  Гц, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,07 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,87 (dd,  $J=15,2, 7,4$  Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,48 (dd,  $J=14,6, 6,6$  Гц, 1H), 4,37 (dt,  $J=8,9, 6,0$  Гц, 1H), 4,05 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,91 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,24-3,10 (m, 3H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,45-2,68 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 238)



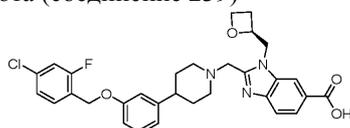
Соединение 238

Получали аналогично соединению 28.

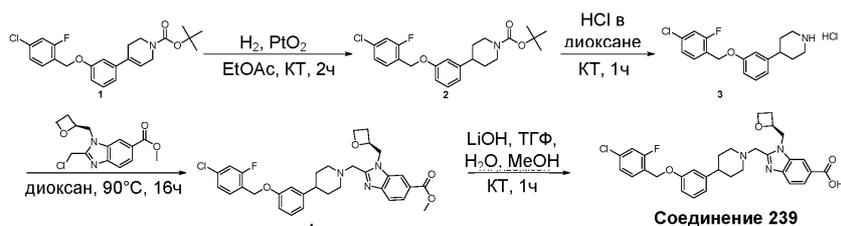
ЖХМС:  $[M+H]^+ = 599,2$ ; время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,53 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,61 (dt,  $J=11,6, 7,6$  Гц, 2H), 7,51 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,17 (dd,  $J=11,2, 8,5$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 4,87 (dd,  $J=15,0, 7,4$  Гц, 1H), 4,69 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 4,49 (dd,  $J=14,2, 7,2$  Гц, 1H), 4,37 (dt,  $J=12,0, 6,0$  Гц, 1H), 4,06 (d,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,72 (dd,  $J=18,0, 6,3$  Гц, 3H), 2,38 (d,  $J=36,7$  Гц, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 239)



Соединение 239



Соединение 239

Стадия 1.

В смесь трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (160 мг, 0,383 ммоль) в этилацетате (2,5 мл) добавляли  $PtO_2$  (16 мг) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч в защитной атмосфере  $H_2$ . Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в EtOAc и экстрагировали водой, промывали солевым раствором, затем сушили и упаривали с получением продукта трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (155 мг, 0,369 ммоль, выход 96,4%).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 366,1$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,51 мин.

Стадия 2.

Перемешивали смесь трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,524 ммоль) в хлоре (20 мл), диоксане (10 мл) при к.т. в течение 1 ч в защитной атмосфере  $N_2$ . Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидина (167 мг, 0,433 ммоль, выход 82,7%).

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 320,0$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,78 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь 4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидина (167 мг, 0,522 ммоль), метил-2-(хлорметил)-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (154 мг, 0,522 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (675 мг, 5,22 ммоль), йодида натрия (8 мг, 0,052 ммоль) в диоксане (10 мл) при 90°C в течение 16 ч в защитной атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем растворяли остаток в EtOAc и промывали насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором, сушили и упаривали с получением метил-2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,301 ммоль, выход 57,6%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 578,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,88 мин.

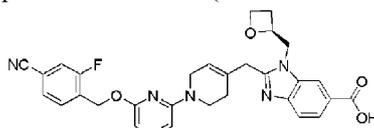
## Стадия 4.

Перемешивали смесь метил-2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (383 мг, 0,576 ммоль), гидрата гидроксида лития (121 мг, 2,88 ммоль) в метаноле (1 мл), ТГФ (1 мл), воде (1 мл) при к.т. в течение 1 ч в защитной атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,089 ммоль, выход 15,5%).

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 564,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,63 мин.

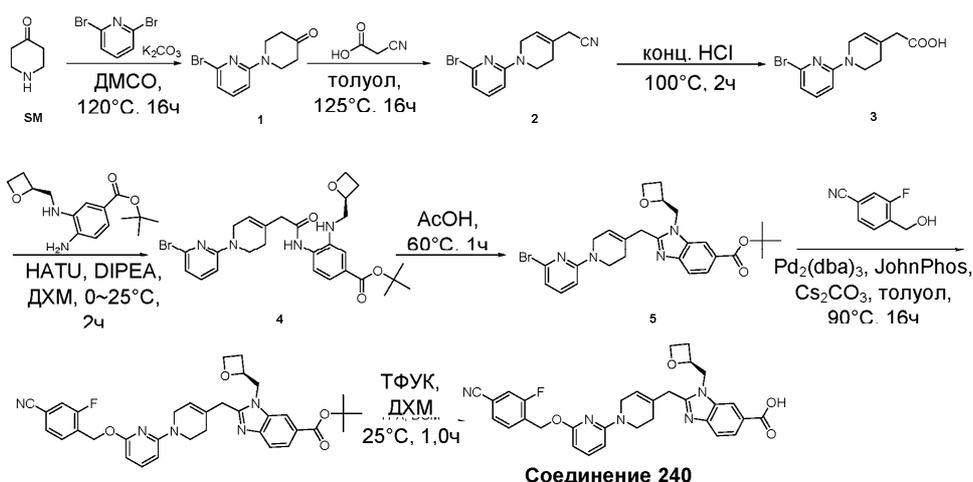
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J=10,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8, 6,4 Гц, 1H), 7,21 (t, J=8 Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 5,10-5,08 (m, 3H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,65 (dd, J=15,6, 12,4 Гц, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,94 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 4H).

(S)-2-((6'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро-2H-[1,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 240)



Соединение 240

Соединение 240



Соединение 240

## Стадия 1.

В раствор пиперидин-4-она (2 г, 20,18 ммоль), 2-бром-6-фторпиридина (3,55 г, 20,18 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,97 г, 50,44 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, перемешивали смесь при 120°C в течение 16 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 10:1) с получением 1-(6-бром-2-пиридил)пиперидин-4-она

(1,5 г, выход 26,1%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 255,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,62 мин.

Стадия 2.

В раствор 1-(6-бром-2-пиридил)пиперидин-4-она (1,5 г, 5,88 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2-цианоксусную кислоту (500 мг, 5,88 ммоль). Перемешивали смесь при 125°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Разбавляли раствор водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 10:1) с получением 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетонитрила (0,8 г, выход 36,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 278,0, 280,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,76 мин.

Стадия 3.

Перемешивали смесь 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил] ацетонитрила (800 мг, 2,88 ммоль) в HCl (10 мл) при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, охлаждали смесь до 25°C, разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, доводя pH до 5, и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 8:1) с получением 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]уксусной кислоты (230 мг, выход 26,9%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 297,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,64 мин.

Стадия 4.

В раствор 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]уксусной кислоты (22 9 мг, 0,771 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли трет-бутил-4-амино-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (215 мг, 0,771 ммоль, синтез описан в международной заявке WO 2018/109607, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки), НАТУ (589 мг, 1,54 ммоль) и DIPEA (2 99 мг, 2,31 ммоль) при 0°C, перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 ч. Разбавляли раствор насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА = 2:1) с получением трет-бутил-4-[[2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетил]амино]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (220 мг, выход 46,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 557,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,16 мин.

Стадия 5.

Перемешивали смесь трет-бутил-4-[[2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетил]амино]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (220 мг, 0,395 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 60°C в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением трет-бутил-2-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, выход 93,9%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 53 9,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,67 мин.

Стадия 6.

Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (80 мг, 148 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (27 мг, 0,178 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 мг, 15 ммоль), JohnPhos (9 мг, 0,030 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 0,237 ммоль) в диоксане (6 мл) при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>, анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, охлаждали смесь до 25°C, разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), фильтровали через подложку с целитом, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[1-[6-[[4-циано-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (110 мг, неочищенный) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+H]^+$  = 610,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

Стадия 7.

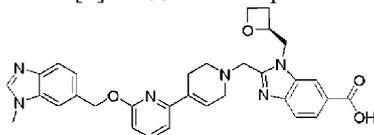
В раствор трет-бутил-2-[[1-[6-[[4-циано-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (110 мг, 0,180 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 90°C в течение 1 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические

ские слои соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((6'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро-2H-[1,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (5,6 мг, выход 5,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 554,0; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,56 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22-8,20 (ушир. s, 1H), 7,91 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 6,44 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,69 (dd, J=15,5,6,8 Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,30 (dt, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H).

(S)-2-((6'-((1-Метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метокси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 241)



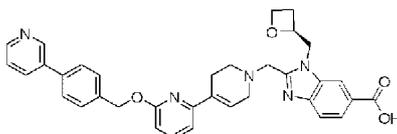
Соединение 241

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 566,2; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,32 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 3H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,66 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,36 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 4H).

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((6'-((4-(пиридин-3-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 242)



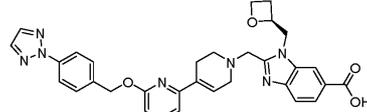
Соединение 242

Получали аналогично соединению 19.

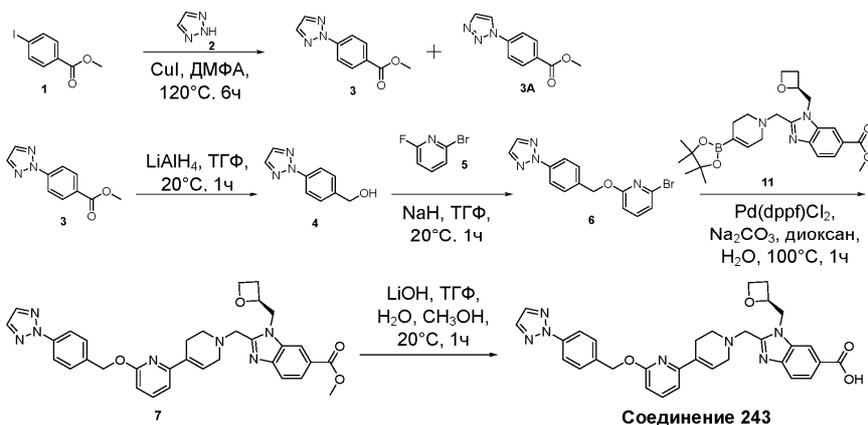
ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 598,2; время удерживания (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,39 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,64 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,43 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 5H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,17 (d, J=14,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,76 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((6'-((4-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 243)



Соединение 243



Соединение 243

## Стадия 1.

Перемешивали смесь N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (163 мг, 1,14 ммоль), метил-4-йодбензоата (3,0 г, 11,45 ммоль), 2Н-триазола (1,19 г, 17,17 ммоль), йодида меди(I) (218 мг, 1,14 ммоль), карбоната цезия (5,60 г, 17,17 ммоль) в ДМФА (30 мл) в течение 16 ч при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 10:1) с получением целевого продукта метил-4-(триазол-2-ил)бензоата (720 мг, 3,54 ммоль, выход 31,0%) и побочного продукта метил-4-(триазол-1-ил)бензоата (430 мг, 2,12 ммоль, выход 18,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

## Стадия 2.

Перемешивали смесь метил-4-(триазол-2-ил)бензоата (200 мг, 0,984 ммоль), алюмогидрида лития (37 мг, 0,984 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 2 ч при 30°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 10:1) с получением целевого продукта [4-(триазол-2-ил)фенил]метанола (150 мг, 0,856 ммоль, выход 87,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 176; время удерживания (0,01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,15 мин.

## Стадия 3.

Перемешивали смесь 2-бром-6-фторпиридина (151 мг, 0,856 ммоль), [4-(триазол-2-ил)фенил]метанола (150 мг, 0,856 ммоль) и гидрида натрия (20 мг, 0,856 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 2 ч при 30°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc = 20:1) с получением целевого продукта 2-бром-6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]пиридина (170 мг, 0,513 ммоль, выход 60,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 176,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

## Стадия 4.

Перемешивали смесь метил-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (148 мг, 0,317 ммоль), 2-бром-6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]пиридина (105 мг, 0,317 ммоль) и карбоната натрия (101 мг, 0,951 ммоль) в воде (4 мл) и диоксане (15 мл) в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением целевого продукта метил-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (160 мг, 0,270 ммоль, выход 85,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 592,0; время удерживания (0,01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1,77 мин.

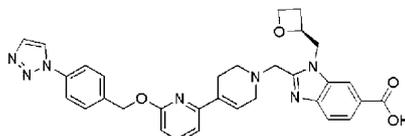
## Стадия 5.

Перемешивали смесь метил-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (160 мг, 0,270 ммоль), гидрата гидроксида лития (11 мг, 0,270 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) в течение 2 ч при 20°C в RBF в атмосфере N<sub>2</sub> до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, доводили pH реакционной смеси до pH 2 при помощи водн. HCl, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (68 мг, 0,118 ммоль, выход 43,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]<sup>+</sup> = 578,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,74-7,57 (m, 4H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,9 Гц, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=51,6, 10,1 Гц, 3H), 4,40 (dd, J=42,7, 7,6 Гц, 3H), 3,99 (dd, J=60,9, 13,5 Гц, 4H), 3,25 (s, 7H), 2,75 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,40 (d, J=7,8 Гц, 2H).

(S)-2-(((6-((4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 244)



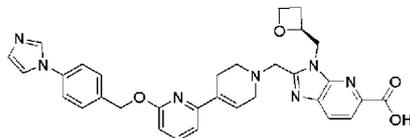
Соединение 244

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 578,0$ ; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,29 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,86 (m, 4H), 7,81 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,73-7,58 (m, 5H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,71 (d, J=32,8 Гц, 4H), 2,40 (d, J=8,5 Гц, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-(1H-Имидавол-1-ил)бензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 245)



Соединение 245

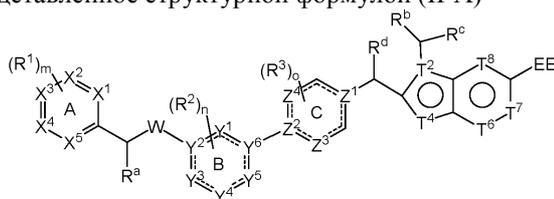
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС:  $[M+H]^+ = 579,0$ , время удерживания (10 мМ  $NH_4HCO_3$ ) = 1,40 мин.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26-8,23 (ушир.s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,83 (dd, J=14,7, 6,6 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=14,6, 4,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=14,1, 7,1 Гц, 1H), 4,35 (dt, J=8,9, 6,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой (II-A)



(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $\text{-----}$  обозначает простую связь или двойную связь;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  независимо выбран из N и CH; причем не более чем два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  представляют собой N; и

кольцо A не содержит 2 атома азота в кольце в двух смежных положениях;

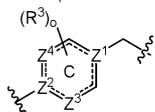
W представляет собой O, NH или  $CH_2$ ;

каждый  $Y^1$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  и  $Y^5$  независимо выбран из N, C и CH;

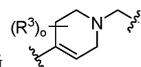
каждый  $Y^2$  и  $Y^6$  независимо выбран из N или C;

причем в кольце B присутствует не более двух атомов азота;

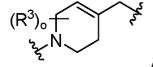
кольцо B не содержит 2 атома азота в кольце в двух смежных положениях;



представляет собой



или



каждый  $T^2$  и  $T^4$  независимо представляет собой N;

каждый  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  независимо выбран из N и  $CR^4$ ; где не более чем 2 из  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  выбраны из N;

EE представляет собой -COOH;

$R^a$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^b$  выбран из 5-8-членного гетероарила и 3-8-членного насыщенного гетероциклила; и при этом гетероарил и гетероциклил, представляющие собой  $R^b$ , необязательно замещены одной или более  $C_1$ - $C_3$ -алкильными группами;

$R^c$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^d$  представляет собой H;

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, -CN,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкинила и 5-8-членного гетероарила, причем  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси или  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, представляющие собой  $R^1$ , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, - $CH_3$  и насыщенного  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила;

каждый  $R^2$  независимо выбран из галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и 6-10-членного арила;

каждый  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

каждый  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

причем необязательно два  $R^1$ ; два  $R^2$ ; два  $R^3$  или  $R^a$  и  $R^1$  совместно с соответствующим(и) промежуточным(и) атомом(ами) углерода или гетероатомом(ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-8-членный насыщенный циклоалкил или 4-8-членный насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

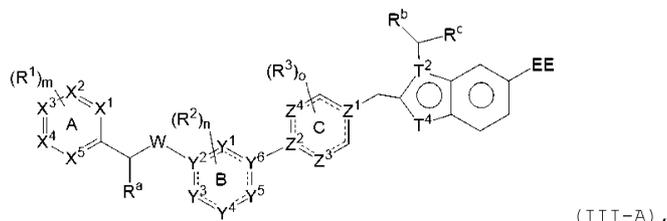
m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2,

где гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

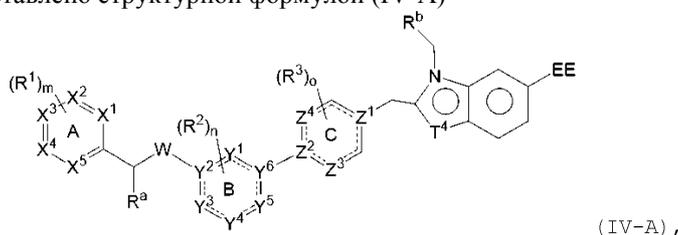
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представлено структурной формулой (III-A)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^4$  представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_3$ -алкил; или

соединение представлено структурной формулой (IV-A)



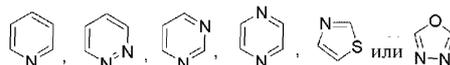
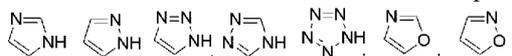
или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^a$  представляет собой H или  $CH_3$ .

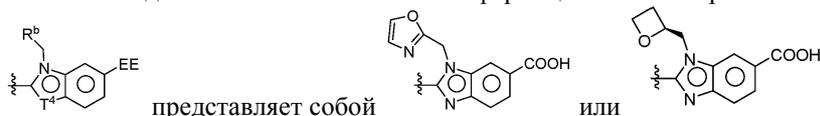
3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^b$

представляет собой

, или  $R^b$  представляет собой:



4. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

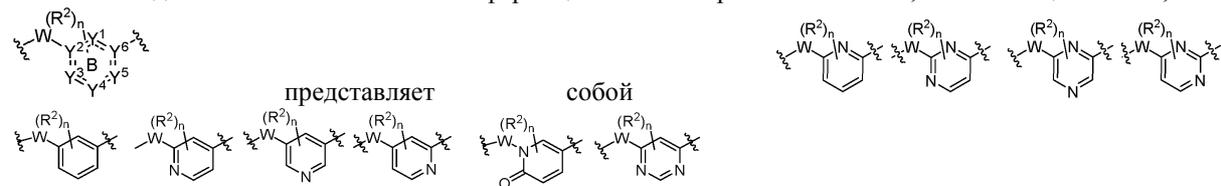


5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,

что

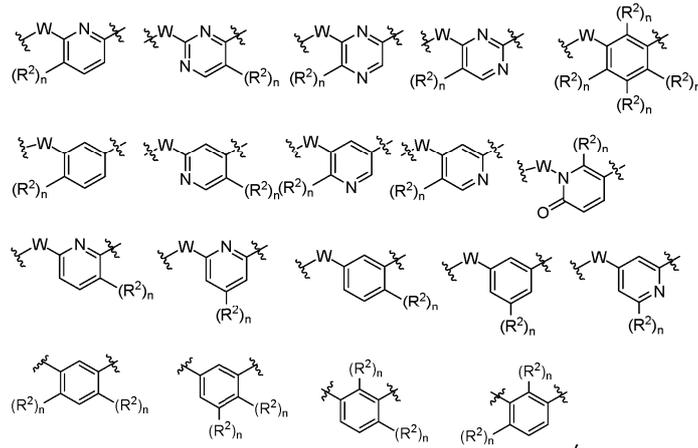
представляет собой

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что



где каждый  $R^2$  независимо выбран из галогена, оксо и  $C_1$ - $C_2$ -алкила; или

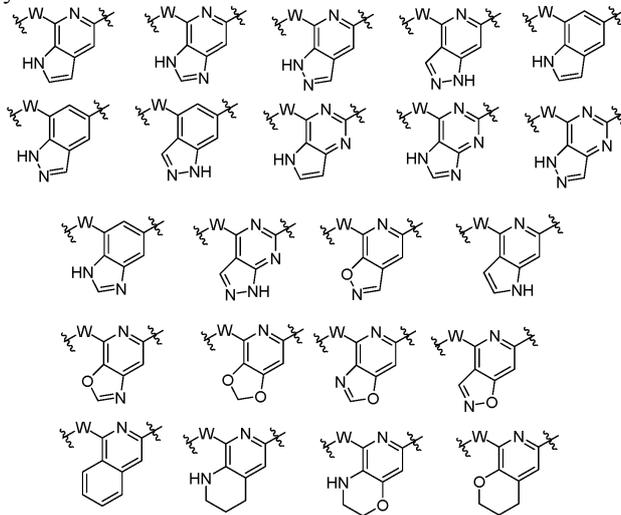
представляет собой:



где R<sup>2</sup> представляет собой галоген, оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил;

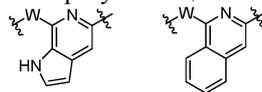
n равен 0 или 1;

не более чем два R<sup>2</sup> присоединены к кольцу В или две группы R<sup>2</sup> совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



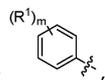
каждая из которых необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из галогена, оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкила; или

две группы R<sup>2</sup> совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



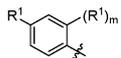
каждая из которых необязательно замещена галогеном.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что



кольцо А представляет собой

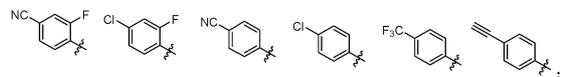
каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси и C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; или



кольцо А представляет собой

m равен 0 или 1;

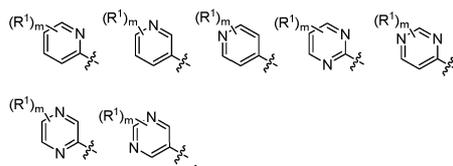
R<sup>1</sup> представляет собой галоген, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинил, необязательно замещенный циклопропаном;



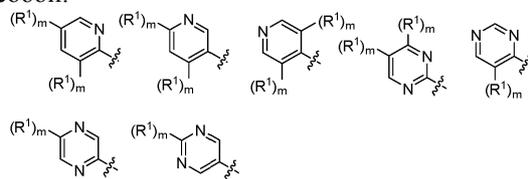
предпочтительно кольцо А представляет собой

или

кольцо А представляет собой:



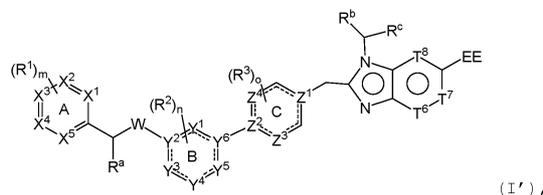
каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_2$ -алкила,  $C_1$ - $C_2$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_2$ -алкокси и  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; или кольцо А представляет собой:



каждое из которых необязательно замещено галогеном, CN,  $C\equiv CH$ ,  $CH_3$  или  $CF_3$ ;  
 $m$  равен 0 или 1.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^1$  выбран из галогена, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$  и  $C\equiv CH$ .

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурной формулой (I')



или его фармацевтически приемлемая соль,

где W представляет собой O;

каждый  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  независимо выбран из N и  $CR^4$ ;

не более 2 из  $T^6$ ,  $T^7$  и  $T^8$  выбраны из N;

$R^a$  выбран из водорода или  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^b$  представляет собой 5-6-членный гетероарил или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, причем гетероарил или насыщенный гетероцикл, представляющие собой  $R^b$ , необязательно замещены одной  $C_1$ - $C_3$ -алкильной группой;

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

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, -CN,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил или 5-6-членный гетероарил, причем  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси или  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, представляющие собой  $R^1$ , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила;

каждый  $R^2$  независимо выбран из галогена, оксо и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

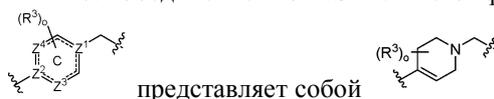
причем необязательно два  $R^1$ ; два  $R^2$ ; два  $R^3$  или  $R^a$  и  $R^1$  совместно с соответствующим(и) промежуточным(и) атомом(ами) углерода или гетероатомом(ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный циклоалкил или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена или  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$m$  равен 0, 1 или 2;

$n$  равен 0, 1 или 2; и

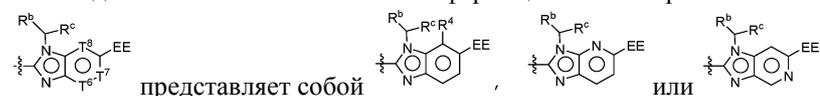
$o$  равен 0, 1 или 2.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что



представляет собой , где каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $o$  равен 0, 1 или 2.

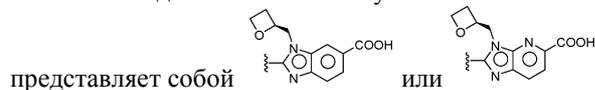
11. Соединение по п.9 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что



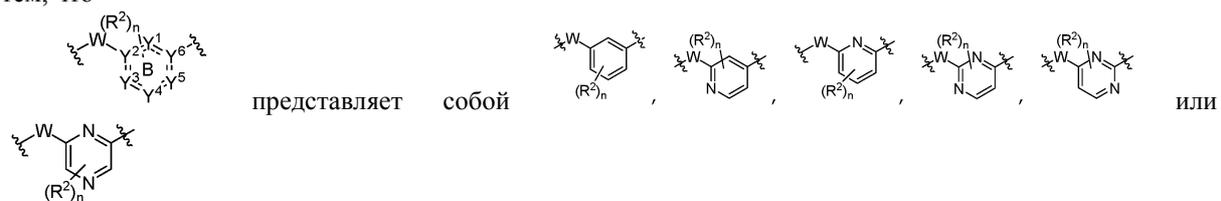
где  $R^4$  представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F; и/или

$R^b$  представляет собой ,  или ; каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из  $C_1$ - $C_3$ -алкила; и  
 $R^c$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_3$ -алкил.

12. Соединение по любому из пп.9-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где



13. Соединение по любому из пп.9-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

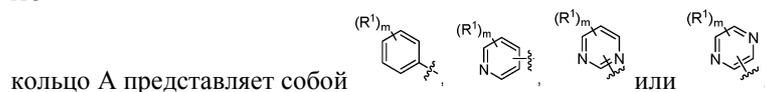


где  $R^2$  представляет собой галоген;  
 $n$  равен 0, 1 или 2; или



$R^2$  представляет собой F;  
 $n$  равен 0, 1 или 2.

14. Соединение по любому из пп.9-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

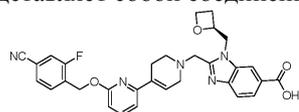


каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкокси,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропилем, и 5-6-членного гетероарила (где гетероатом в кольце представляет собой азот) и/или два  $R^1$  совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 4-7-членный гетероцикл (где гетероатом в кольце представляет собой азот и/или кислород), необязательно замещенный  $C_1$ - $C_4$ -алкилом; и  
 $m$  равен 0, 1 или 2; и/или

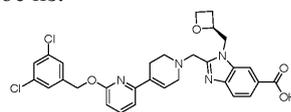


каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, имидазолила, триазолила, пиридила и  $C_2$ - $C_4$ -алкинила, необязательно замещенного циклопропилем; и  
 $m$  равен 0, 1 или 2; и/или  
 $R^1$  выбран из галогена и CN.

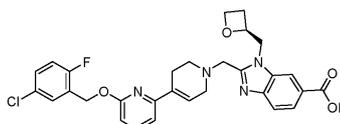
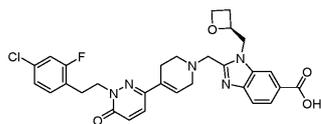
15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение, выбранное из:



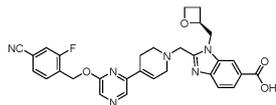
Соединение 19



Соединение 139

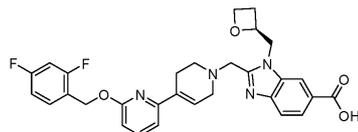


Соединение 20

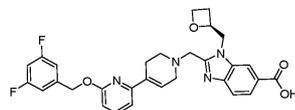


Соединение 23

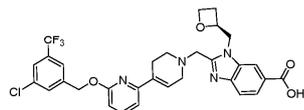
Соединение 140



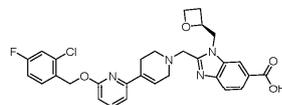
Соединение 141



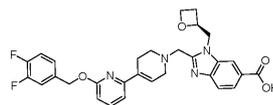
Соединение 142



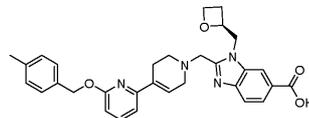
Соединение 143



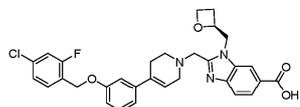
Соединение 144



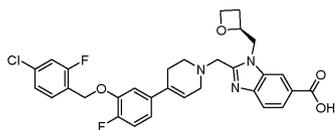
Соединение 145



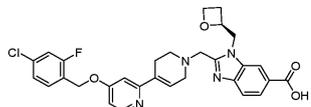
Соединение 146



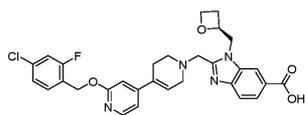
Соединение 28



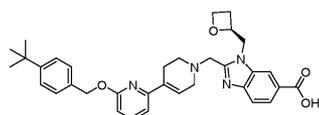
Соединение 29



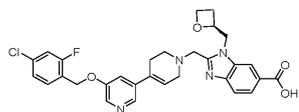
Соединение 30



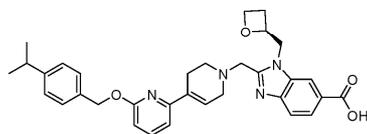
Соединение 31



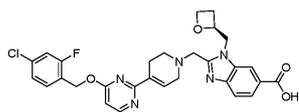
Соединение 147



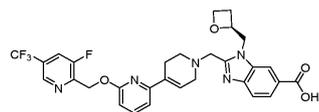
Соединение 32



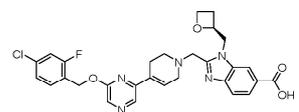
Соединение 148



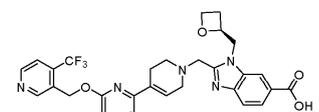
Соединение 33



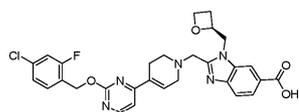
Соединение 149



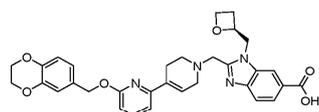
Соединение 34



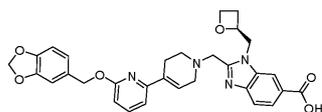
Соединение 150



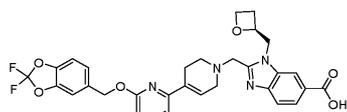
Соединение 35



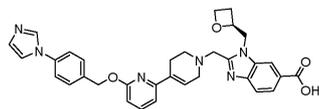
Соединение 151



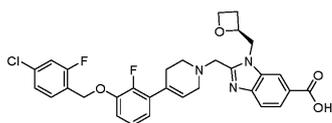
Соединение 152



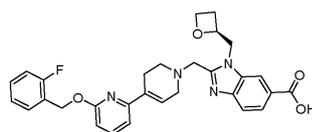
Соединение 153



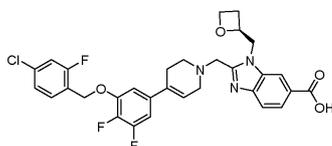
Соединение 154



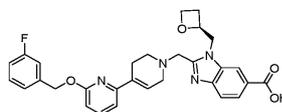
Соединение 40



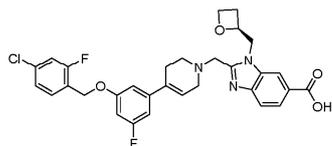
Соединение 155



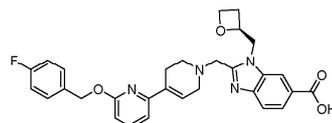
Соединение 41



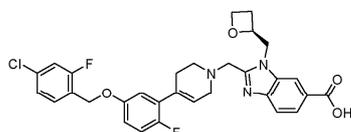
Соединение 156



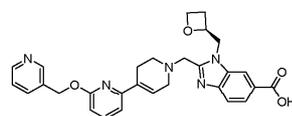
Соединение 42



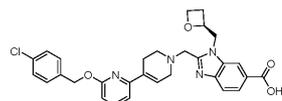
Соединение 157



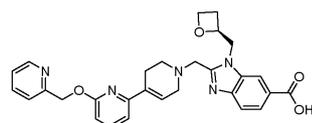
Соединение 43



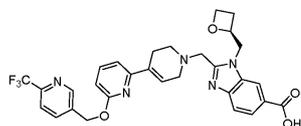
Соединение 158



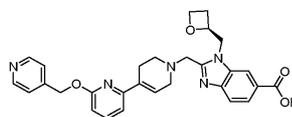
Соединение 44



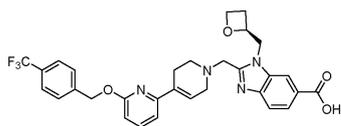
Соединение 159



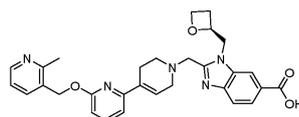
Соединение 45



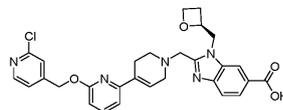
Соединение 160



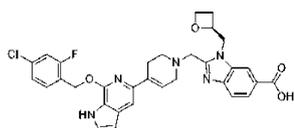
Соединение 46



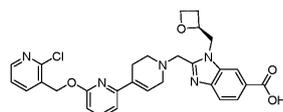
Соединение 161



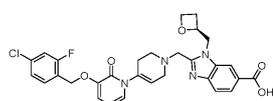
Соединение 162



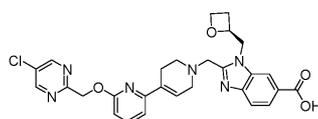
Соединение 48



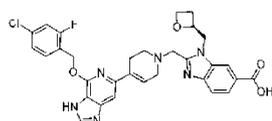
Соединение 163



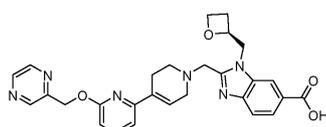
Соединение 51



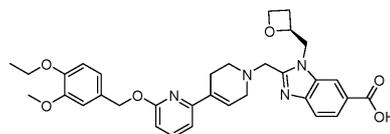
Соединение 164



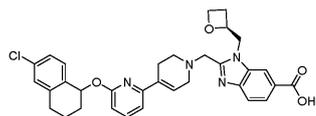
Соединение 58



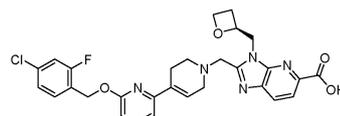
Соединение 165



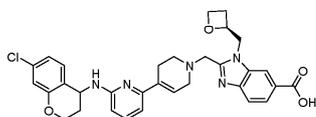
Соединение 166



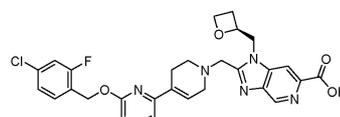
Соединение 60



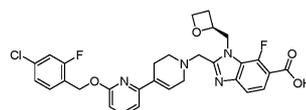
Соединение 169



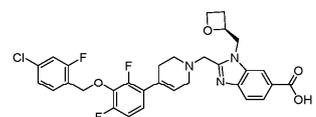
Соединение 61



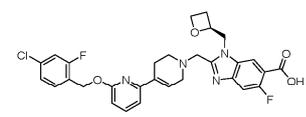
Соединение 170



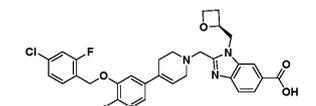
Соединение 171



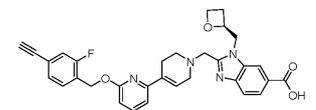
Соединение 63



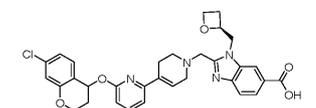
Соединение 172



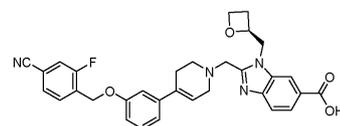
Соединение 64



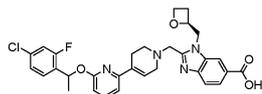
Соединение 68



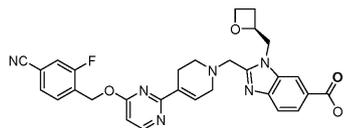
Соединение 69



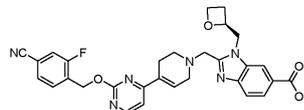
Соединение 175



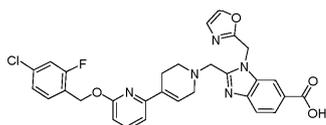
Соединение 70



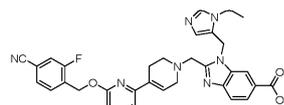
Соединение 176



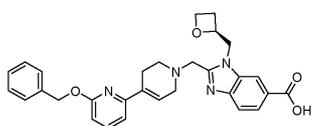
Соединение 177



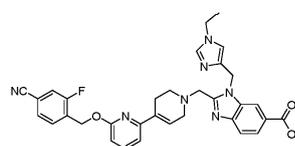
Соединение 72



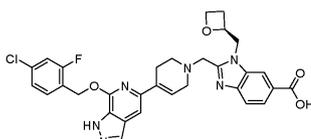
Соединение 182



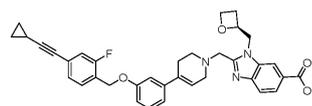
Соединение 73



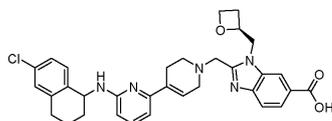
Соединение 183



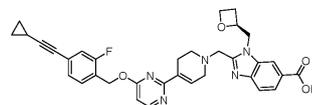
Соединение 103



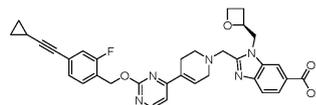
Соединение 199



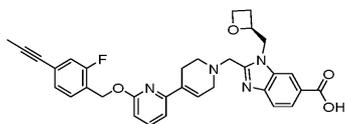
Соединение 104



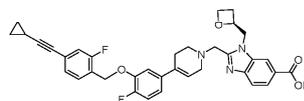
Соединение 200



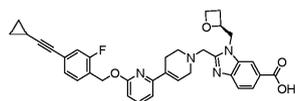
Соединение 201



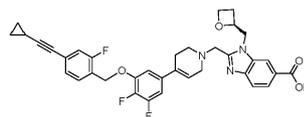
Соединение 107



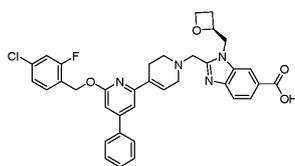
Соединение 202



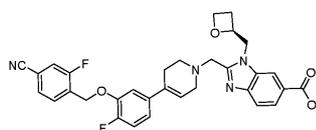
Соединение 108



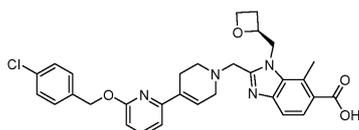
Соединение 203



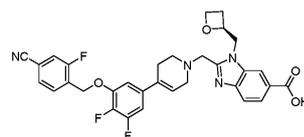
Соединение 109



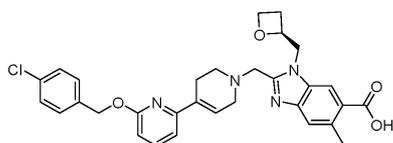
Соединение 204



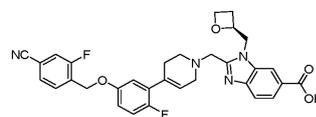
Соединение 110



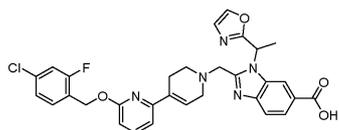
Соединение 205



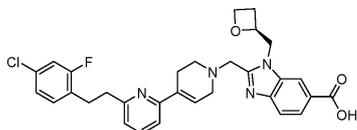
Соединение 111



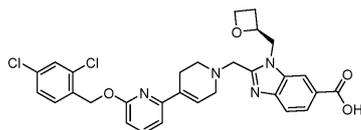
Соединение 206



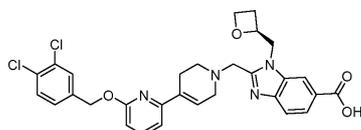
Соединение 112



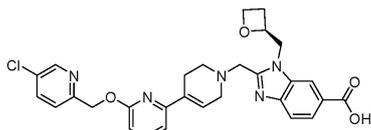
Соединение 113



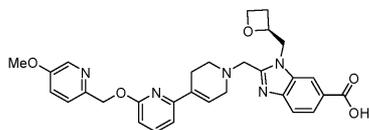
Соединение 114



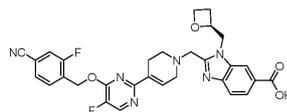
Соединение 115



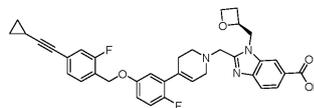
Соединение 116



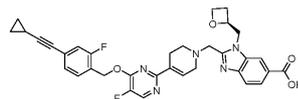
Соединение 117



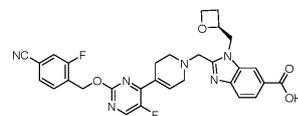
Соединение 207



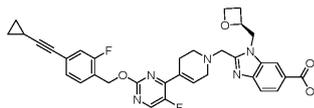
Соединение 208



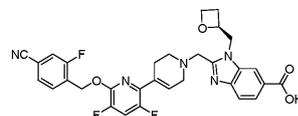
Соединение 209



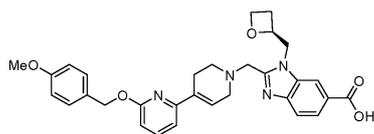
Соединение 210



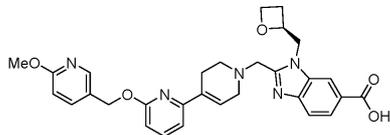
Соединение 211



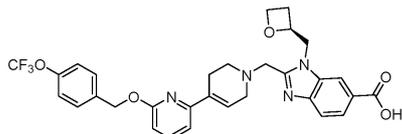
Соединение 212



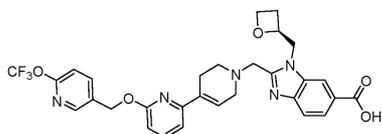
Соединение 118



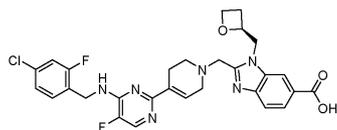
Соединение 119



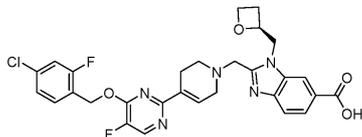
Соединение 120



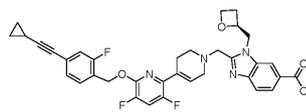
Соединение 121



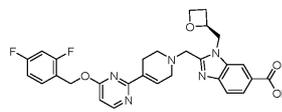
Соединение 122



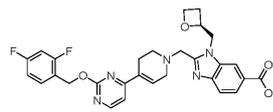
Соединение 123



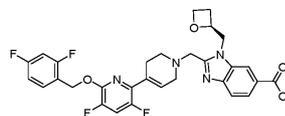
Соединение 213



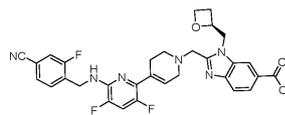
Соединение 214



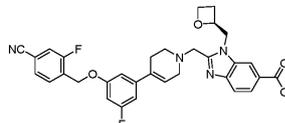
Соединение 215



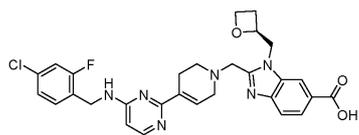
Соединение 216



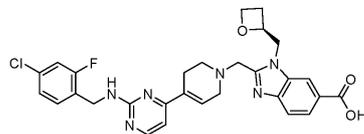
Соединение 217



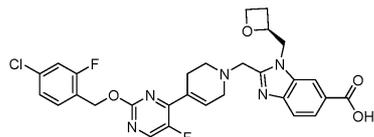
Соединение 218



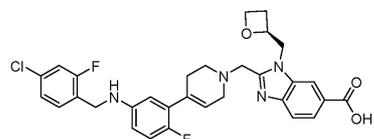
Соединение 124



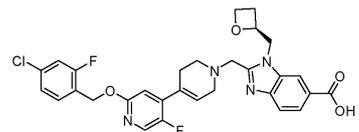
Соединение 125



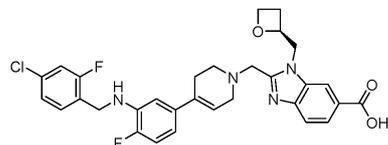
Соединение 126



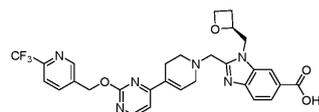
Соединение 127



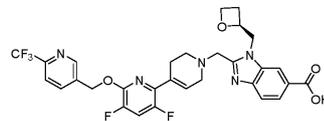
Соединение 128



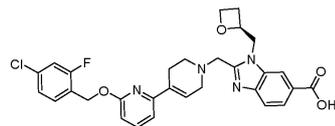
Соединение 129



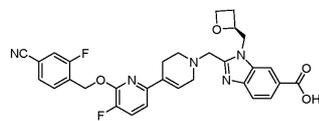
Соединение 219



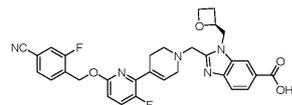
Соединение 220



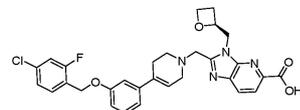
Соединение 221



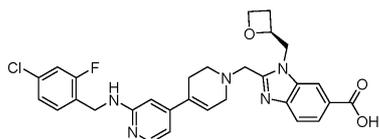
Соединение 222



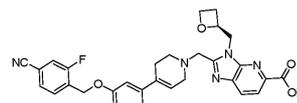
Соединение 223



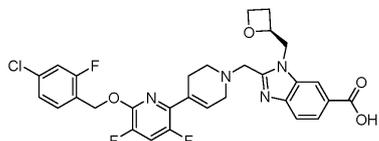
Соединение 224



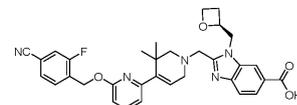
Соединение 130



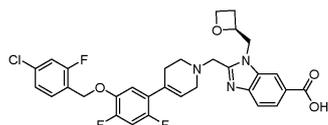
Соединение 225



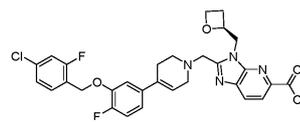
Соединение 131



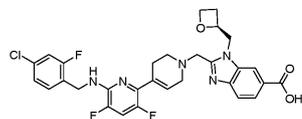
Соединение 235



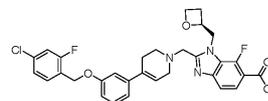
Соединение 132



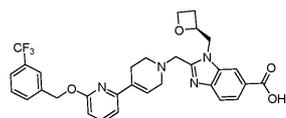
Соединение 236



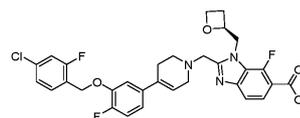
Соединение 133



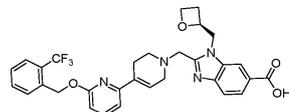
Соединение 237



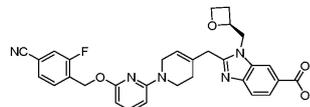
Соединение 134



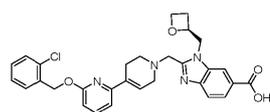
Соединение 238



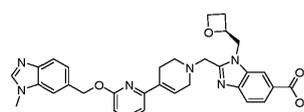
Соединение 135



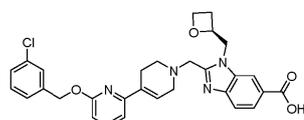
Соединение 240



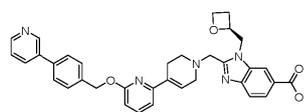
Соединение 136



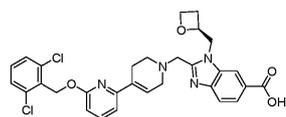
Соединение 241



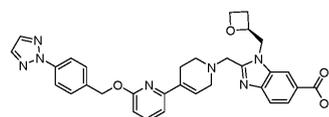
Соединение 137



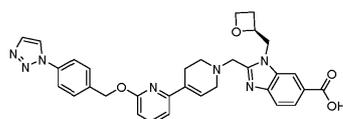
Соединение 242



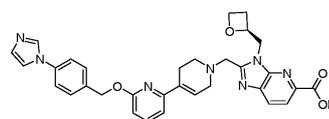
Соединение 138



Соединение 243

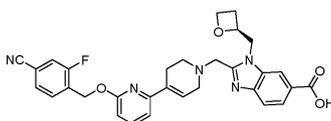


Соединение 244



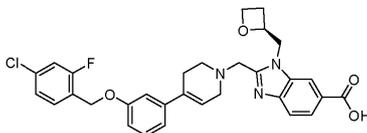
Соединение 245

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой



Соединение 19.

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой

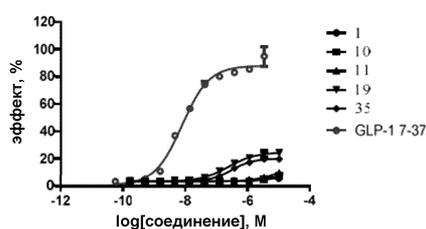


Соединение 28.

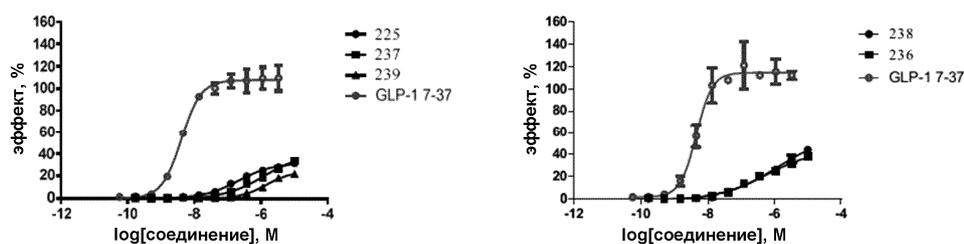
18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

19. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.18, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, гипергликемию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

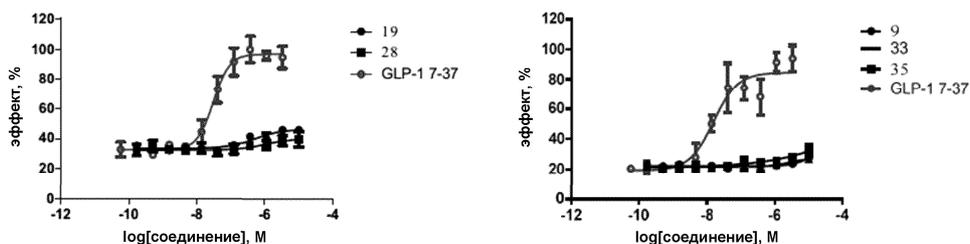
20. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.18 для лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, гипергликемию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).



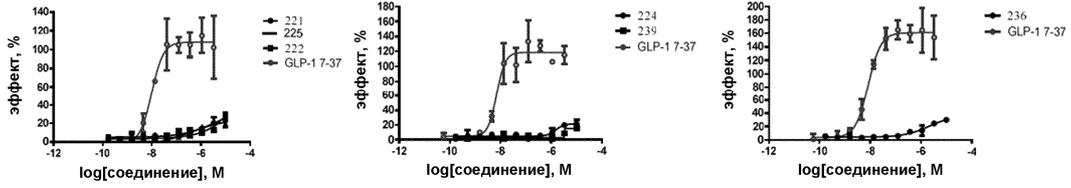
Фиг. 1А



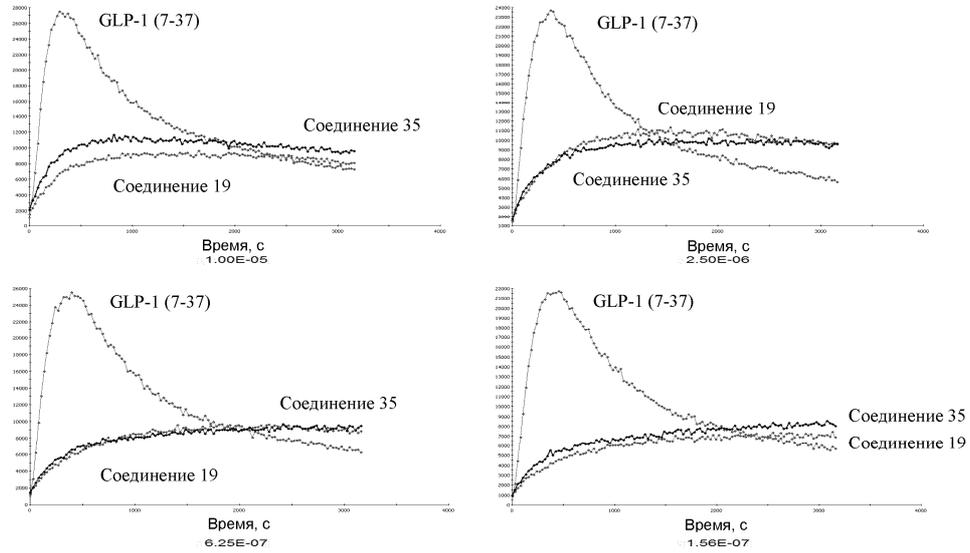
Фиг. 1В



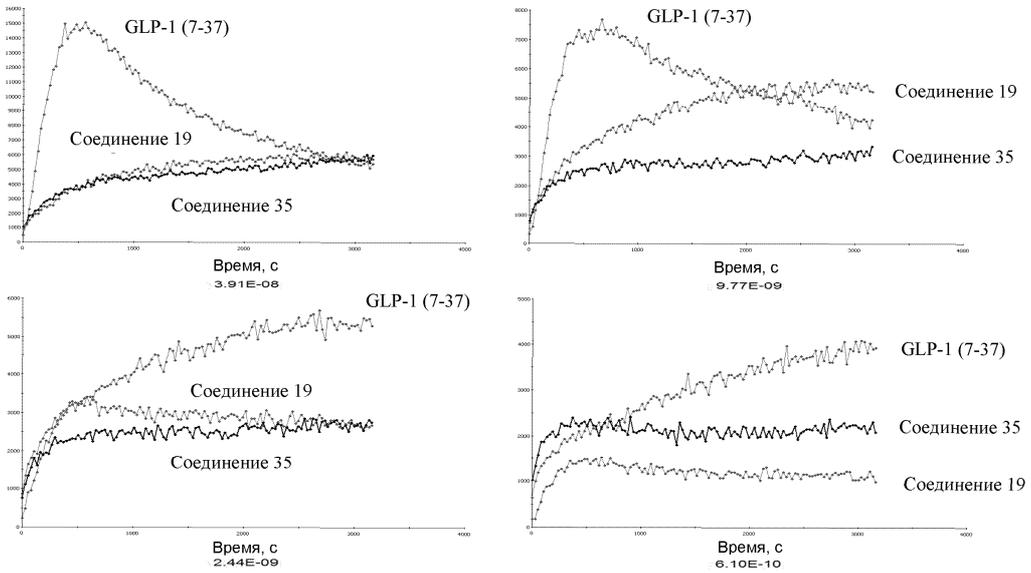
Фиг. 2А



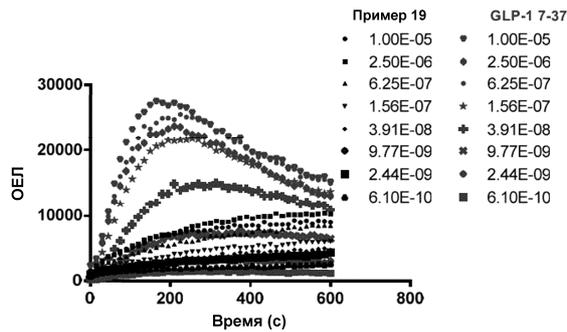
Фиг. 2В



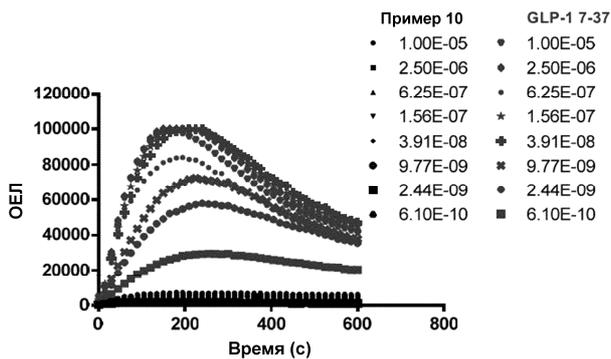
Фиг. 3



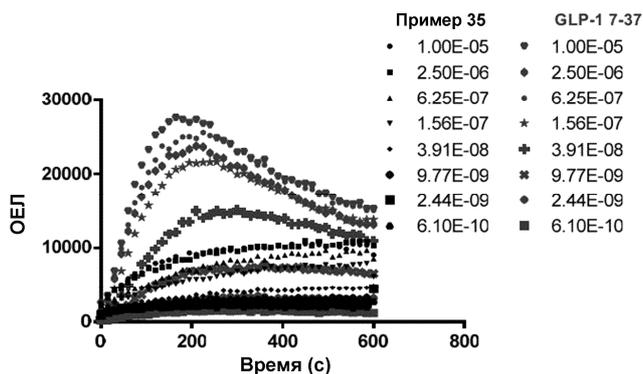
Фиг. 4



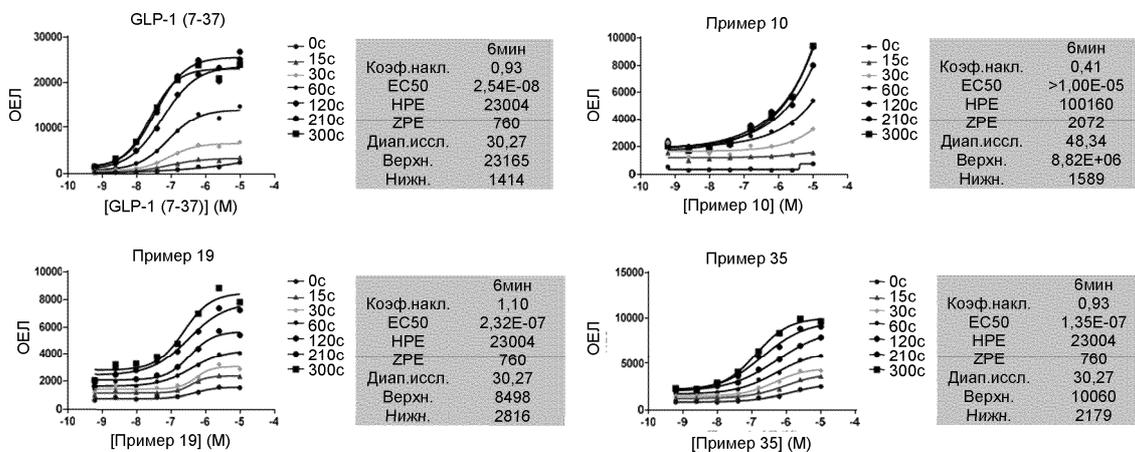
Фиг. 5А



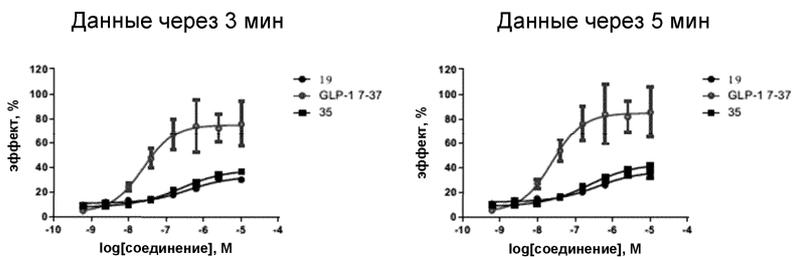
Фиг. 5В



Фиг. 5С



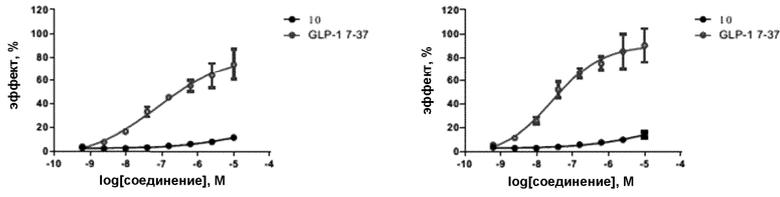
Фиг. 6



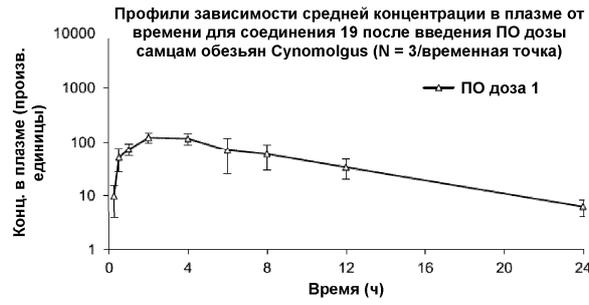
Фиг. 7А

Данные через 3 мин

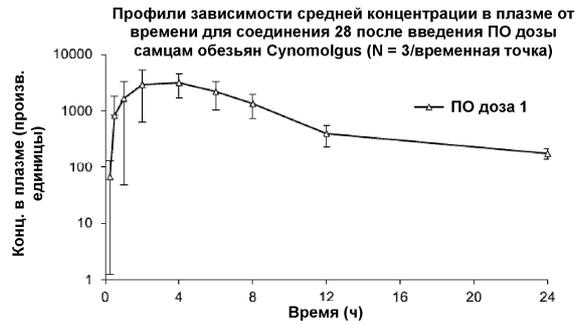
Данные через 5 мин



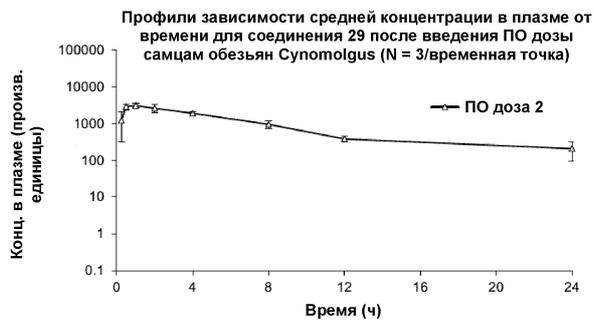
Фиг. 7В



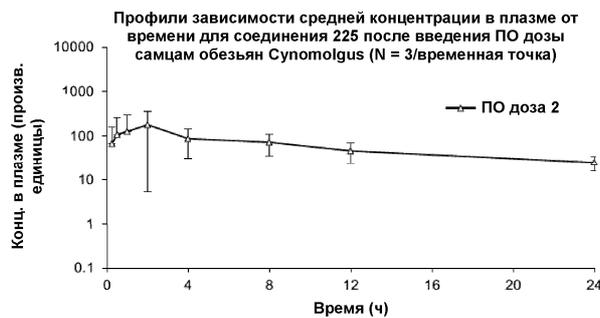
Фиг. 8А



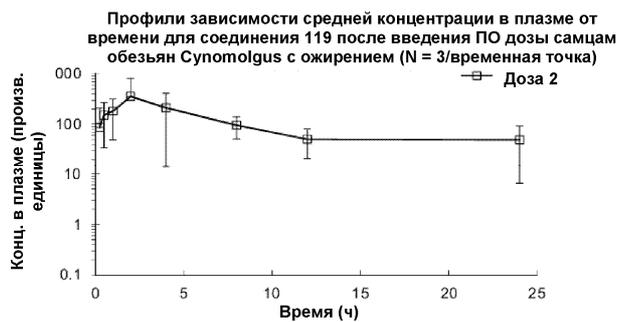
Фиг. 8В



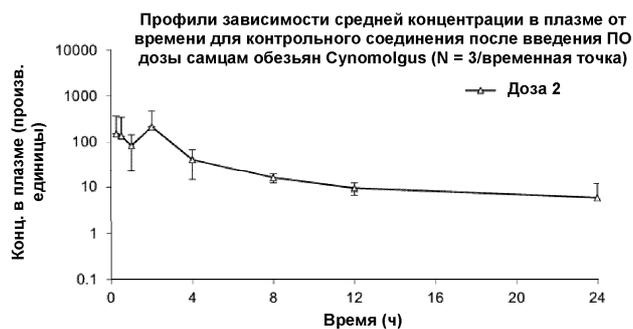
Фиг. 8С



Фиг. 8D



Фиг. 8Е



Фиг. 8F

