

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392948 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.19

(51) Int. Cl. C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 498/08 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61K 31/529 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

(31) 63/191,034; 63/254,564; 21383172.0

(32) 2021.05.20; 2021.10.12; 2021.12.21

(33) US; US; EP

(86) PCT/US2022/029958

(87) WO 2022/246019 2022.11.24

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

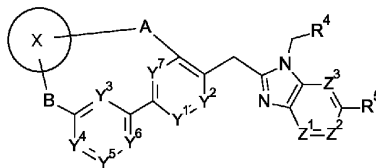
(72) Изобретатель:

Ахехас Чичарро Франсиско Хавьер,  
Бауэр Ренато Алехандро, Белл Майкл  
Грегори, Чэнь Ци, Камминг Грэхам  
Роберт, Филдс Тодд, Гернерт Дуглас  
Линн, Хо Джозеф Дэниел, Каоуди  
Талби Абелкадер, Маскелэн Тьерри  
Жан, Мингес Ортега Хосе Мигель,  
Приего Солер Хулиан, Родригез  
Эргета Антонио, Уерли Эрик Майкл  
(US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

(57) В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы или его фармацевтически приемлемая соль и способы применения данного соединения для лечения сахарного диабета II типа.



A1

202392948

202392948

A1

# МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

Данное изобретение относится к агонистам рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и к терапевтическому применению указанных соединений для лечения сахарного диабета II типа.

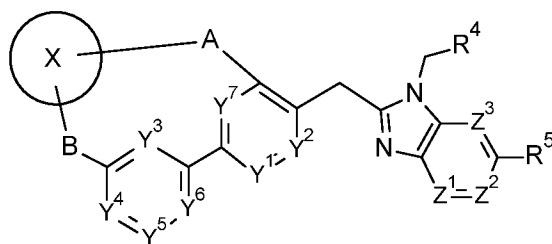
5 Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) является членом инкретинового семейства пептидных гормонов, секретируемых энтероэндокринными L-клетками кишечника. GLP-1 вызывает высвобождение инсулина из бета-клеток глюкозозависимым образом. Однако GLP-1 быстро метаболизируется, поэтому лишь небольшой процент GLP-1 может быть использован для инициации секреции инсулина. Для коррекции указанного эффекта разработаны агонисты рецептора GLP-1 (GLP-1R) для усиления секреции  
10 инсулина в качестве средства лечения сахарного диабета II типа.

Большинство агонистов GLP-1R, одобренных для лечения сахарного диабета II типа, являются агентами для инъекций. Пациенты часто предпочитают перорально вводимые лекарственные средства, что обусловлено недостатками, связанными с инъекцией, такими как неудобство, боль и возможное раздражение в области инъекции.

15 В WO2018/109607 предложены некоторые производные бензимидазолы, которые описаны как агонисты GLP-1R. Дополнительные соединения-агонисты GLP-1R описаны в WO2019/239371, WO2019/239319, WO2020/103815, WO2020/207474, WO2020/263695, WO2021/018023, WO2021/081207, WO2021/096284, WO2021/096304, WO2021/112538, WO2021/154796, WO2021/160127, WO2021/187886, WO2021/197464, CN113480534, WO2021/219019, WO2021/244645, WO2021/249492, CN113801136,  
20 WO2021/254470, WO2021/259309, WO2022/007979, WO2022/031994, WO2022/028572, WO2022/040600, WO2022/042691, WO2022/068772, WO2022/078407, WO2022/078380 и WO2022/078152.

Однако существует потребность в альтернативных агонистах GLP-1R. В частности, существует потребность в агонистах GLP-1R, которые можно вводить перорально. В частности, существует потребность в агонистах GLP-1R, характеризующихся благоприятным токсикологическим профилем и/или  
25 фармакокинетическим профилем, предполагающим введение один раз в сутки.

Соответственно, в данном изобретении предложено соединение формулы:



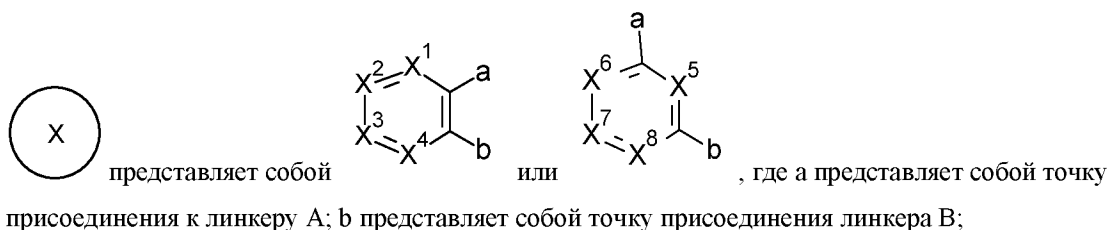
Формула IX

30 где –A– представляет собой –CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>O–, –OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>–, –OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>O–, –CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>–, –CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>–, –CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>–, –CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>O– или –OCR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>–;

R<sup>a</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкил, OH или C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкокси;

35

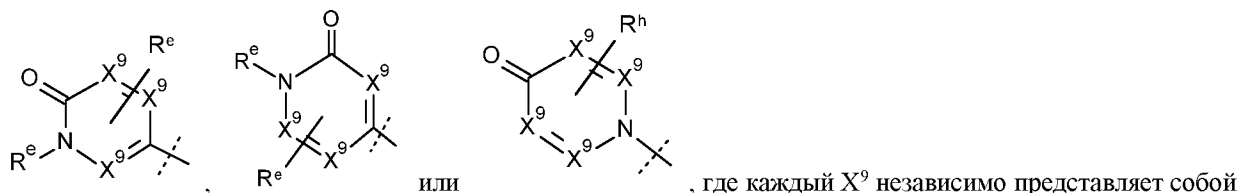
R<sup>b</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкил;



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

10  $X^5$  представляет собой N, CH или  $CR^{1a}$ ,  $X^6, X^7$  и  $X^8$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^1$ , причем не более чем два из  $X^5, X^6, X^7$  и  $X^8$  представляют собой N и не более чем два из  $X^5, X^6, X^7$  и  $X^8$  представляют собой  $CR^{1a}$  или  $CR^1$ ;

$R^1$  в каждом случае независимо представляет собой CN; галоген;  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный OH;  $C_1-C_3$  галогеналкил;  $C_1-C_3$  алкокси;  $C_3-C_5$  циклоалкил;  $-SO_2C_1-C_3$  алкил;



15 CH или N и не более чем один  $X^9$  в кольце представляет собой N, каждый  $R^e$  независимо выбран из: H,  $C_1-C_3$  галогеналкила, галогена,  $C_3-C_5$  циклоалкила и  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного OH,  $R^h$  представляет собой H,  $C_1-C_3$  галогеналкил, галоген,  $C_3-C_5$  циклоалкил, OH,  $-NR^cR^d$  или  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный OH;

20 5- или 6-членный гетероарил или фенил, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из:  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_3-C_5$  циклоалкила,  $-CH_2-C_3-C_5$  циклоалкила,  $-SO_2C_1-C_3$  алкила,  $C_4-C_5$  гетероциклила,  $-CH_2-C_4-C_5$  гетероциклила, галогена,  $C_1-C_3$  галогеналкила,  $C_1-C_3$  галогеналкокси, CN,  $-CONR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$  или  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного OH;

25  $R^{1a}$  представляет собой CN; галоген;  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный OH;  $C_1-C_3$  галогеналкил; или  $C_1-C_3$  алкокси;

-В- представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-CH_2NH-$ ;

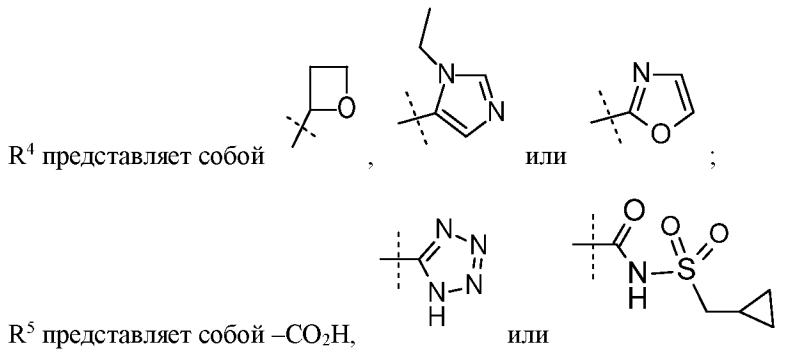
30  $Y^1, Y^2$  и  $Y^7$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^2$ , причем не более чем один из  $Y^1, Y^2$  и  $Y^7$  представляет собой N и не более чем два из  $Y^1, Y^2$  и  $Y^7$  представляют собой  $CR^2$ ;

$Y^3, Y^4, Y^5$  и  $Y^6$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^2$ , причем не более чем два из  $Y^3, Y^4, Y^5$  и  $Y^6$  представляют собой N и не более чем два из  $Y^3, Y^4, Y^5$  и  $Y^6$  представляют собой  $CR^2$ ;

35  $R^2$  в каждом случае независимо представляет собой галоген или метил;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^3$ , причем не более чем два из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляют собой N и не более чем два из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляют собой  $CR^3$ ;

- 5  $R^3$  в каждом случае независимо представляет собой галоген;  $C_1-C_4$  алкил;  $-OC_4-C_6$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1-C_2$  алкокси, OH,  $C_1-C_3$  алкилом или  $C_1-C_3$  галогеналкилом;  $-OC_4-C_6$  гетероциклил, необязательно замещенный  $C_1-C_2$  алкокси, OH,  $C_1-C_3$  алкилом или  $C_1-C_3$  галогеналкилом; или  $C_1-C_4$  алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из:  $C_1-C_2$  алкокси, OH,  $-NR^fR^g$ ,  $-CONR^cR^d$ , CN, галогена или 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного  $C_1-C_3$  алкилом;

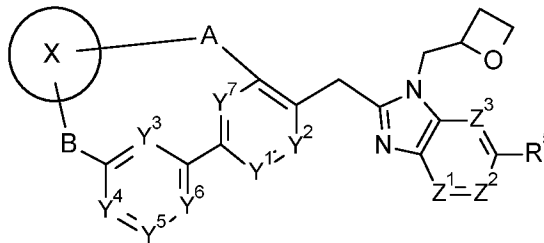


- 15  $R^c$  и  $R^d$  каждый независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;  
 $R^f$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил; и

- 20  $R^g$  представляет собой H,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_3-C_5$  циклоалкил,  $C(O)C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  алкил- $C_3-C_5$  циклоалкил;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

Формула IX включает все индивидуальные энантиомеры и их смеси, а также рацематы.

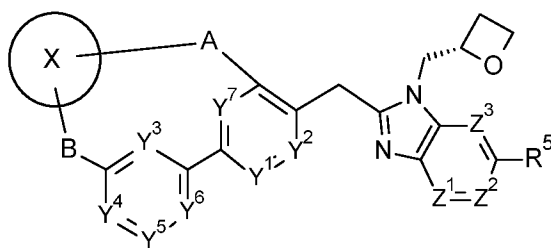
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



- 25 **Формула V**

или его фармацевтически приемлемая соль.

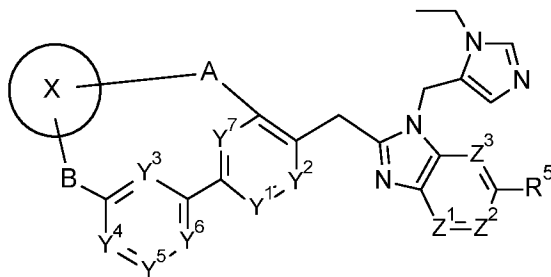
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула Va

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула VI

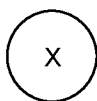
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из вариантов осуществления формулы V, Va и VI Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> все представляют собой СН.

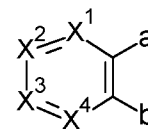
5

10

В одном из вариантов осуществления

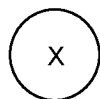


представляет собой

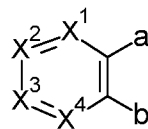


. В одном

варианте осуществления

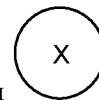


представляет собой

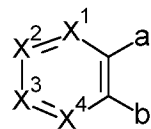


; X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой СН; и

X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>. В альтернативном варианте осуществления

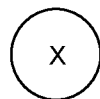


представляет собой

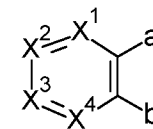


; X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; а X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой СН. В

дополнительном альтернативном варианте осуществления



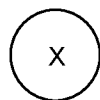
представляет собой



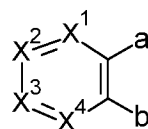
; X<sup>1</sup>,

15

осуществления




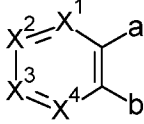
представляет собой




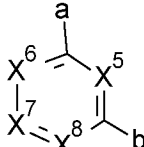
; X<sup>1</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой СН; X<sup>2</sup>


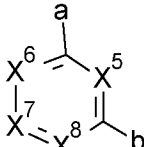
представляет собой CR<sup>1</sup>; и X<sup>3</sup> представляет собой N. В дополнительном альтернативном варианте

осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и X<sup>4</sup> представляет собой N. В дополнительном альтернативном варианте

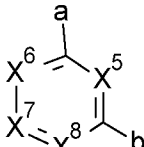
осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; а X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>.

В одном из вариантов осуществления только один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N.

В альтернативном варианте осуществления  представляет собой . В одном

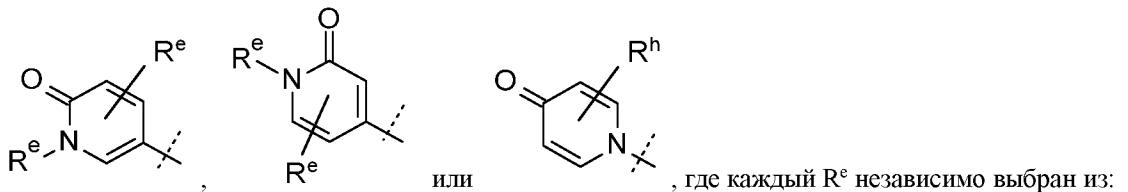
варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>5</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH; и

X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>. В альтернативном варианте осуществления  представляет собой

10 ; X<sup>5</sup> представляет собой N; X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; а X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH.

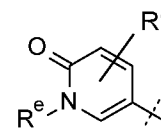
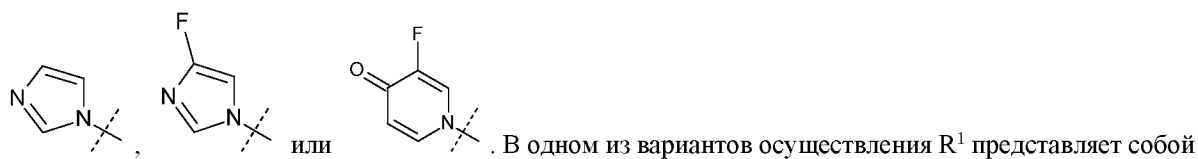
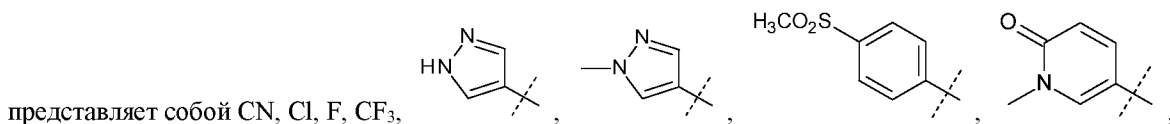
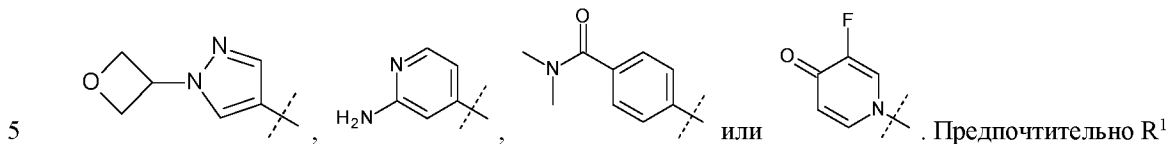
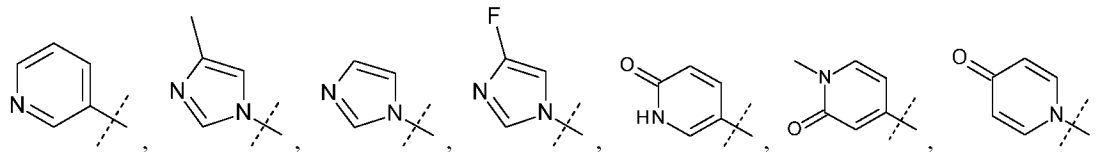
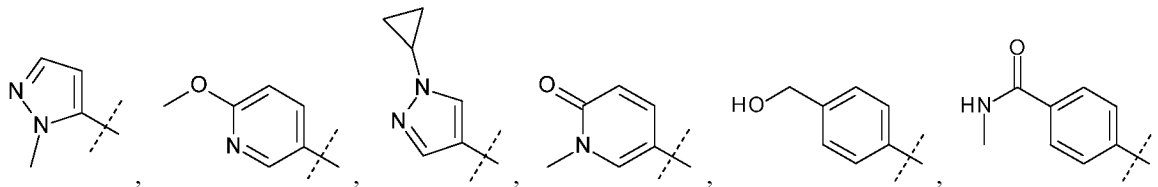
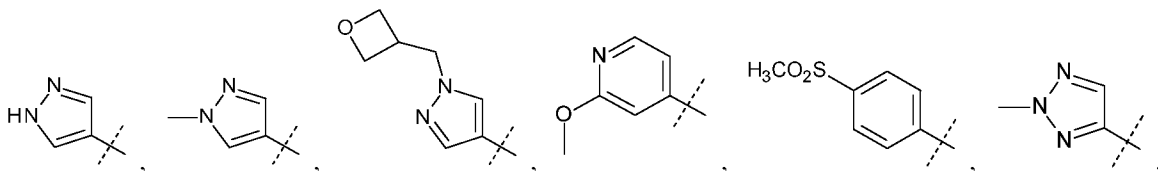
В одном из вариантов осуществления только один из X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляет собой N.

В одном из вариантов осуществления R<sup>1</sup> представляет собой CN; галоген; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил;



15 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила или галогена, и R<sup>h</sup> представляет собой H или галоген; 5- или 6-членного гетероарила или фенила, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, галогена, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, независимо замещенного OH, причем R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

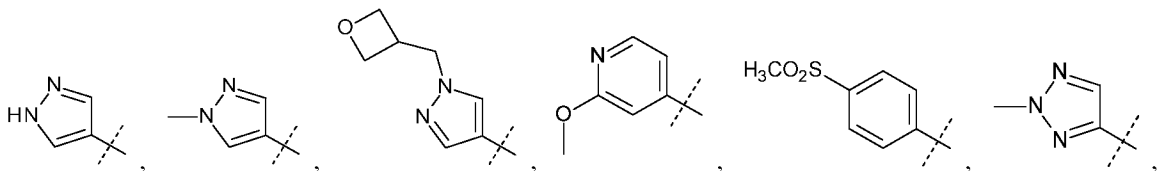
В одном из вариантов осуществления R<sup>1</sup> представляет собой CN, галоген, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH,



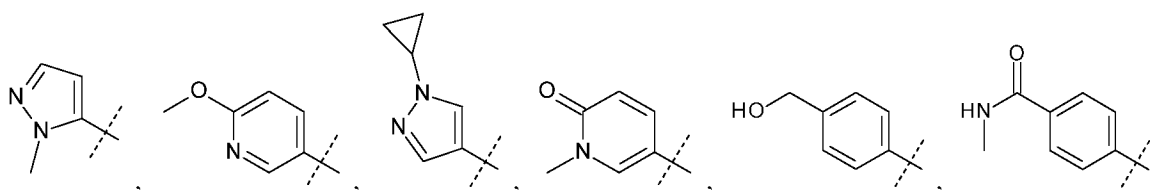
CN; галоген; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; где каждый

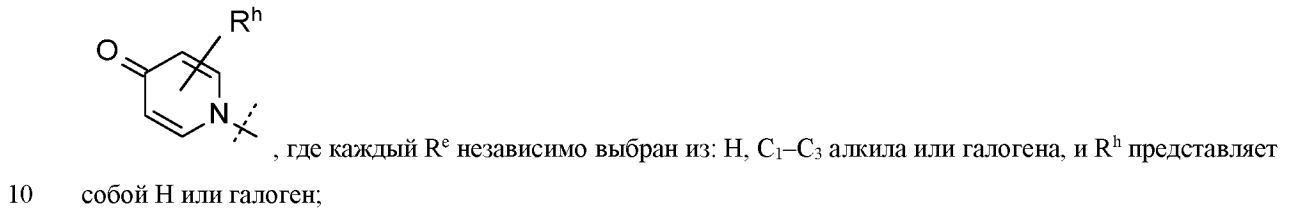
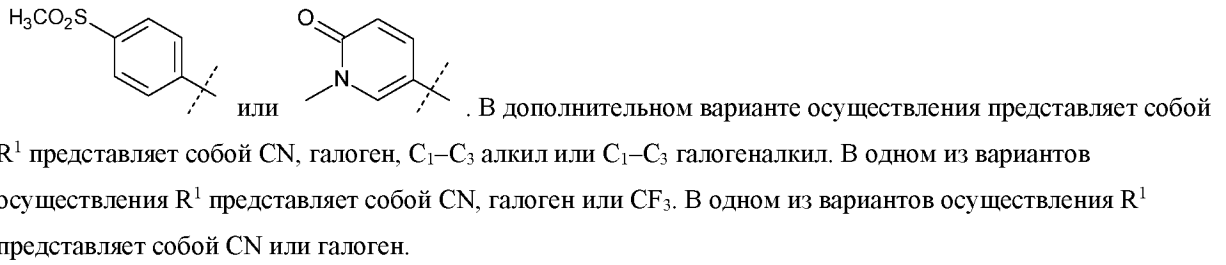
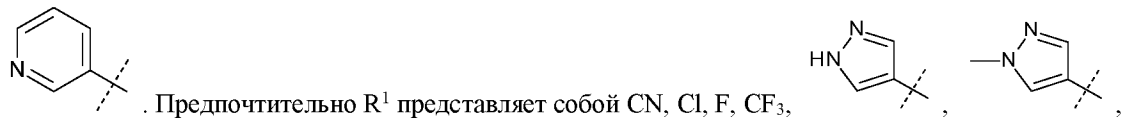
10

R<sup>e</sup> независимо выбран из: H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила; 5- или 6-членного гетероарила или фенила, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного OH, причем R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил. В одном из вариантов осуществления R<sup>1</sup> представляет собой CN, галоген, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH,

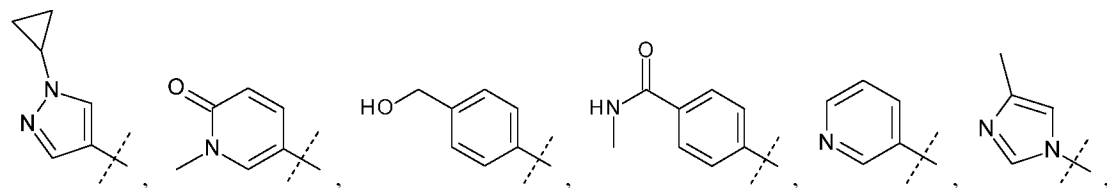
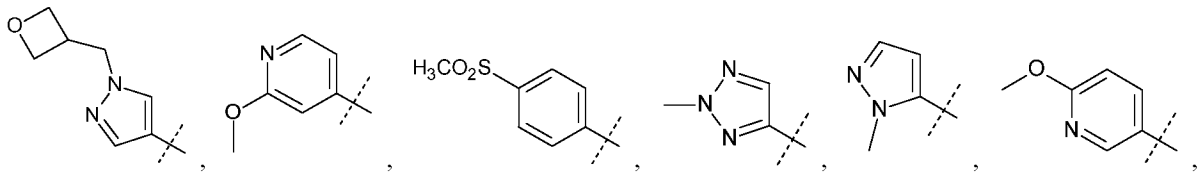
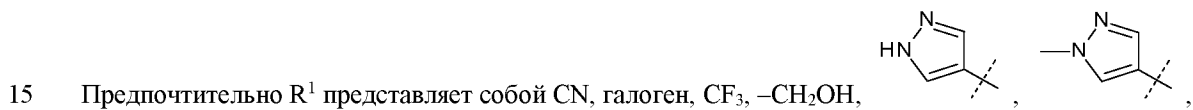


15

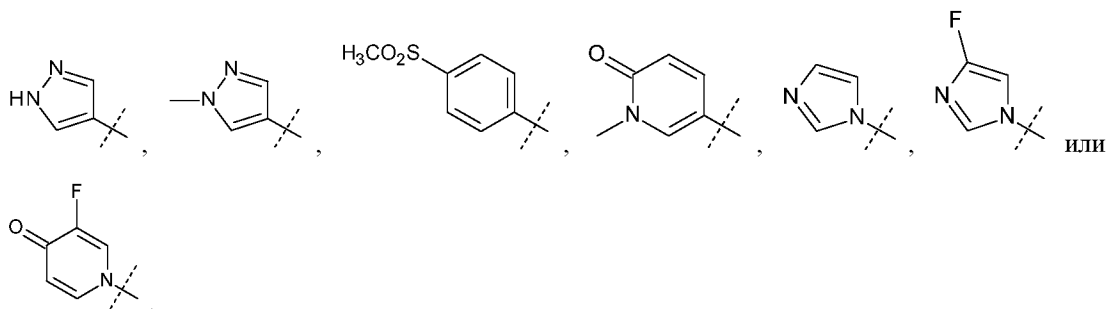
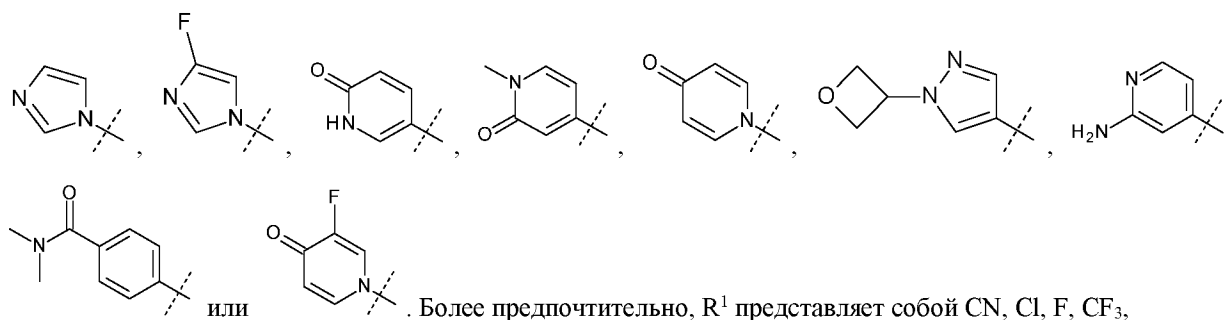




5- или 6-членного гетероарила или фенила, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, галогена, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, независимо замещенного OH, причем R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.





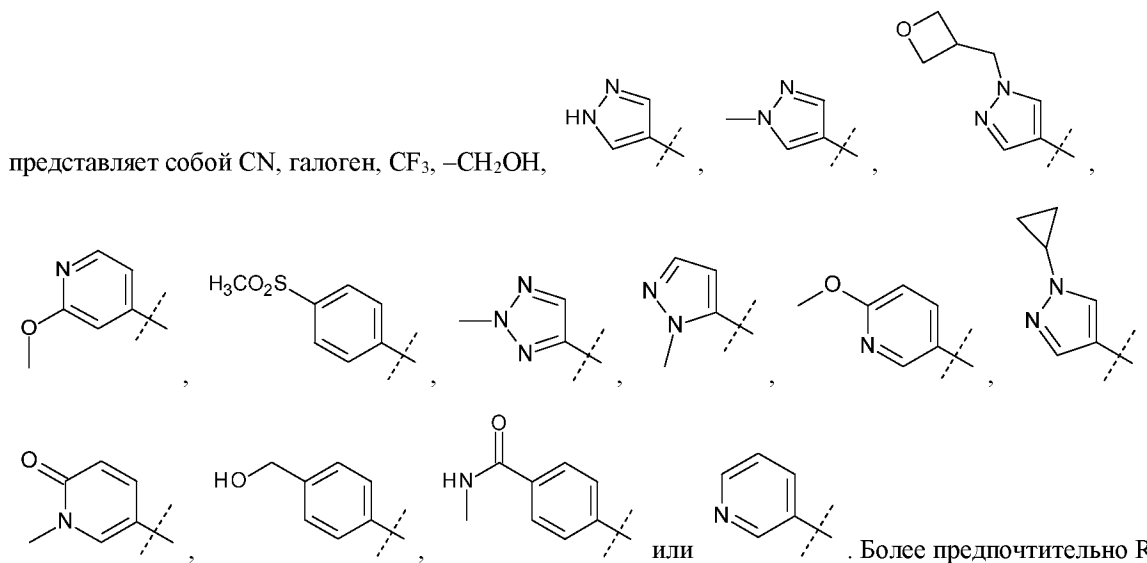


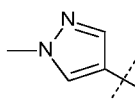
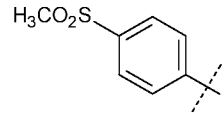
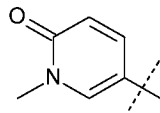
5

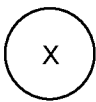
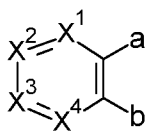
В одном варианте осуществления представляет собой ; X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; а R<sup>1</sup> представляет собой CN; галоген; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил,

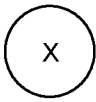
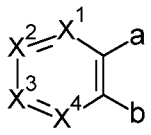
10

необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; , где каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из: H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила; 5- или 6-членного гетероарила или фенила, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероцикла, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного OH, причем R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил. Предпочтительно R<sup>1</sup>

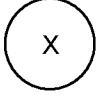
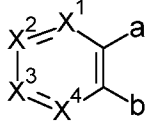


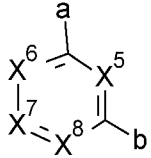
представляет собой CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, , ,  или . В дополнительном варианте осуществления X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; а R<sup>1</sup> представляет собой CN. В дополнительном варианте осуществления X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и R<sup>1</sup> представляет собой Cl. В дополнительном варианте осуществления X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

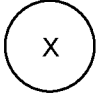
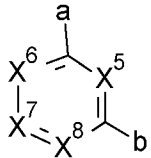
В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

10 В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>3</sup> представляет собой N; и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>4</sup> представляет собой N; а R<sup>1</sup> представляет собой CN.

15 В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>; и каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена и CN. Предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl и CN.

В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>5</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH; X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и R<sup>1</sup> представляет собой CN или Cl. В частности, R<sup>1</sup> представляет собой CN.

20 В альтернативном варианте осуществления  представляет собой ; X<sup>5</sup> представляет собой N; X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH; а R<sup>1</sup> представляет собой CN.

В одном из вариантов осуществления –А– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– или –CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–. В частном варианте осуществления –А– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– или –CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–.

5 В одном из вариантов осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O–, –CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>– или –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>b</sup>O–. В дополнительном варианте осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O–. В частном варианте осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O–, и каждый R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой H. В альтернативном варианте осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>–. В частном варианте осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>– и каждый R<sup>b</sup> представляет собой H. В альтернативном варианте осуществления –А– представляет собой –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>b</sup>O–. В частном варианте осуществления –А– представляет собой –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>b</sup>O–, и каждый R<sup>b</sup> представляет собой H. В частном варианте осуществления –А– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>– или –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–; предпочтительно А– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O– или –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–.

15 В одном из вариантов осуществления –В– представляет собой –CH<sub>2</sub>O– или –CH<sub>2</sub>NH–. В альтернативном варианте осуществления В представляет собой –CH<sub>2</sub>O– или –OCH<sub>2</sub>–. В дополнительном варианте осуществления –В– представляет собой –CH<sub>2</sub>O–.

В одном из вариантов осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N или СН. В одном из вариантов осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой СН.

20 В одном из вариантов осуществления Y<sup>4</sup> представляет собой СН.

В одном из вариантов осуществления Y<sup>5</sup> представляет собой СН.

В одном из вариантов осуществления Y<sup>6</sup> представляет собой СН или CR<sup>2</sup>.

25 В одном из вариантов осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N; а Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> представляют собой СН; и Y<sup>6</sup> представляет собой СН или CR<sup>2</sup>. В дополнительном варианте осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N; а Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> представляют собой СН; и Y<sup>6</sup> представляет собой СН. В еще одном дополнительном варианте осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N; а Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> представляют собой СН; и Y<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой F. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> все представляют собой СН. В дополнительном альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup> и Y<sup>6</sup> представляют собой N; и Y<sup>4</sup> и Y<sup>5</sup> представляют собой СН.

30 В одном из вариантов осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой СН или CR<sup>2</sup>.

В одном из вариантов осуществления Y<sup>2</sup> представляет собой СН.

В одном из вариантов осуществления Y<sup>7</sup> представляет собой СН.

В одном из вариантов осуществления R<sup>2</sup> представляет собой F или метил.

35 В одном из вариантов осуществления Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup> все представляют собой СН. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой СН; Y<sup>7</sup> представляет собой СН; и R<sup>2</sup> представляет собой F. В дополнительном альтернативном варианте осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой СН; Y<sup>7</sup> представляет собой СН; и R<sup>2</sup> представляет собой метил.

40 В одном из вариантов осуществления Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> оба представляют собой СН. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> представляет собой СН, и R<sup>2</sup> представляет собой F. В дополнительном альтернативном варианте осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> представляет собой СН, и R<sup>2</sup> представляет собой метил.

В одном из вариантов осуществления  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  все представляют собой СН.

В одном из вариантов осуществления  $Z^1$  представляет собой СН или  $CR^3$ .

В одном из вариантов осуществления  $Z^2$  представляет собой СН.

В одном из вариантов осуществления  $Z^3$  представляет собой СН. В альтернативном варианте осуществления  $Z^3$  представляет собой N.

В частном варианте осуществления  $Z^2$  и  $Z^3$  оба представляют собой СН.

В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой галоген;  $-OC_4-C_6$  гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1-C_3$  алкилом; или  $C_1-C_4$  алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из:  $C_1-C_2$  алкокси, OH,  $-NR^fR^g$ ,  $-CONR^cR^d$  или 5- или 6-членного гетероарила, независимо замещенного  $C_1-C_3$  алкилом; причем  $R^c$  и  $R^d$  каждый независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил,

$R^f$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил, и  $R^g$  представляет собой H,  $C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  галогеналкил.

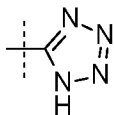
В конкретном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_1-C_4$  алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из:  $C_1-C_2$  алкокси, OH или  $-NR^fR^g$ , причем  $R_f$  и  $R_g$  оба представляют собой  $CH_3$ ; предпочтительно  $R^3$  представляет собой F,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$  или  $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ .

В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой галоген,  $C_1-C_4$  алкокси или  $-C_1-C_3$  алкокси; предпочтительно  $R^3$  представляет собой F,  $-OCH_3$  или  $-OCH_2CH_2OCH_3$ . В альтернативном варианте осуществления  $R^3$  представляет собой галоген,  $C_1-C_2$  алкил или метокси.

В одном из вариантов осуществления  $Z^1$  представляет собой  $CR^3$ , и  $R^3$  представляет собой галоген;  $-OC_4-C_6$  гетероцикл, необязательно замещенный  $C_1-C_3$  алкилом; или  $C_1-C_4$  алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из:  $C_1-C_2$  алкокси, OH,  $-NR^fR^g$ ,  $-CONR^cR^d$  или 5- или 6-членного гетероарила, независимо замещенного  $C_1-C_3$  алкилом; причем  $R^c$  и  $R^d$  каждый независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил,  $R^f$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил, и  $R^g$  представляет собой H,  $C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  галогеналкил. В дополнительном варианте осуществления  $Z^1$  представляет собой  $CR^3$ , и  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_1-C_4$  алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из:  $C_1-C_2$  алкокси, OH или  $-NR^fR^g$ , причем  $R_f$  и  $R_g$  оба представляют собой  $CH_3$ ; предпочтительно  $R^3$  представляет собой F,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$  или  $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ . В одном варианте осуществления  $Z^1$  представляет собой  $CR^3$ , и  $R^3$  представляет собой F.

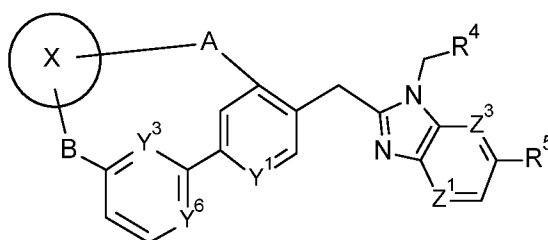
В альтернативном варианте осуществления  $Z^1$  представляет собой СН. В дополнительном альтернативном варианте осуществления  $Z^1$  представляет собой  $CR^3$ , и  $R^3$  представляет собой метокси.

В одном из вариантов осуществления  $R^5$  представляет собой  $-CO_2H$ . В альтернативном варианте



осуществления  $R^5$  представляет собой

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула VIII

где –A– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– или –CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–;



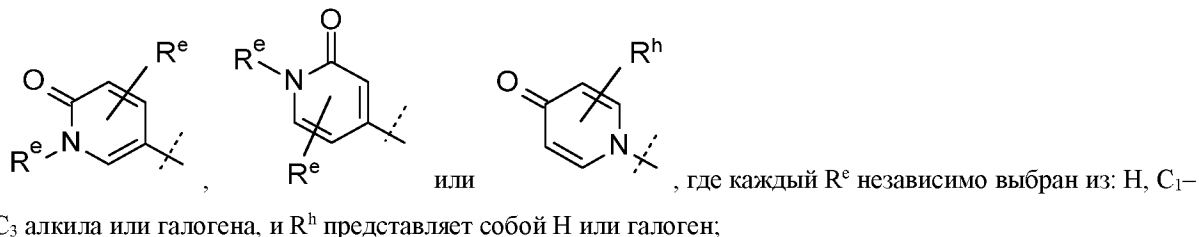
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>1</sup>, причем не более чем один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N, и не более чем два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>;

10

X<sup>5</sup> представляет собой N или CH, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>1</sup>, причем не более чем один из X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляет собой N, и не более чем один из X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>;

15

R<sup>1</sup> в каждом случае независимо представляет собой CN; галоген; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкил;



20 5- или 6-членного гетероарила или фенила, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из: C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкила, –SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub> гетероциклила, –CH<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub> гетероциклила, галогена, –CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкила, независимо замещенного OH;

25

–B– представляет собой –CH<sub>2</sub>O– или –CH<sub>2</sub>NH–;

Y<sup>1</sup> представляет собой CH или CR<sup>2</sup>;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CH;

30

Y<sup>6</sup> представляет собой N, CH или CR<sup>2</sup>;

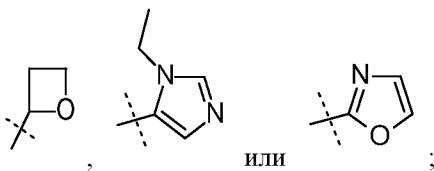
R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген или метил;

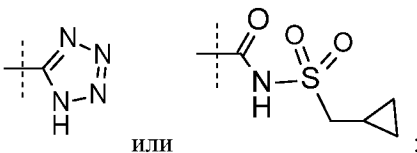
Z<sup>1</sup> представляет собой CH или CR<sup>3</sup>;

35

Z<sup>3</sup> представляет собой N или CH;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген; -OC<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом; или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, OH, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или 5- или 6-членного гетероарила, независимо замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом;

R<sup>4</sup> представляет собой  ;

R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H,  ;

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

10

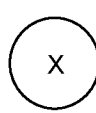
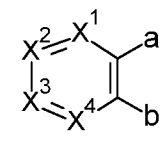
R<sup>f</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; и

R<sup>g</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил;

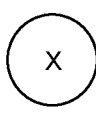
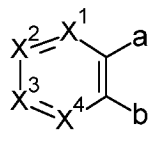
15

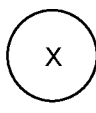
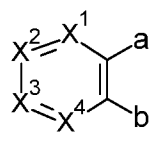
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления формулы VIII -A- представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-.

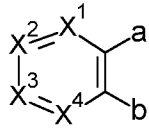
В одном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой  ; X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>. В альтернативном варианте осуществления

20

формулы VIII  представляет собой  ; X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; а X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH. В дополнительном альтернативном варианте осуществления

формулы VIII  представляет собой  ; X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и X<sup>2</sup>

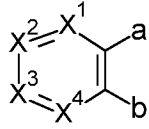
представляет собой N. В дополнительном альтернативном варианте осуществления формулы VIII 



представляет собой ;  $X^1$  и  $X^4$  представляют собой CH;  $X^2$  представляет собой  $CR^1$ ; и  $X^3$

(X)

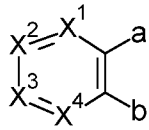
представляет собой N. В дополнительном альтернативном варианте осуществления формулы VIII



представляет собой ;  $X^1$  и  $X^3$  представляют собой CH;  $X^2$  представляет собой  $CR^1$ ; и  $X^4$

(X)

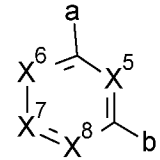
представляет собой N. В дополнительном альтернативном варианте осуществления формулы VIII



5 представляет собой ;  $X^1$  и  $X^3$  представляют собой CH; а  $X^2$  и  $X^4$  представляют собой  $CR^1$ .

(X)

В одном варианте осуществления формулы VIII представляет собой ;  $X^5$ ,  $X^7$  и  $X^8$  представляют собой CH; и  $X^6$  представляет собой  $CR^1$ . В альтернативном варианте осуществления

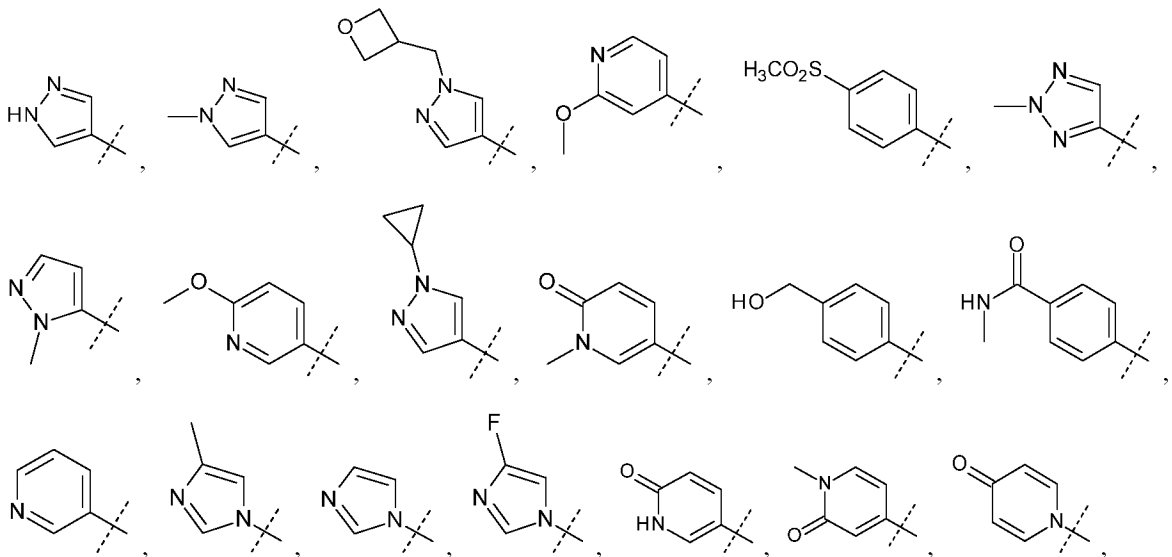


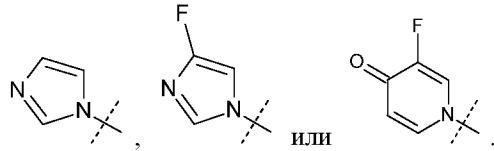
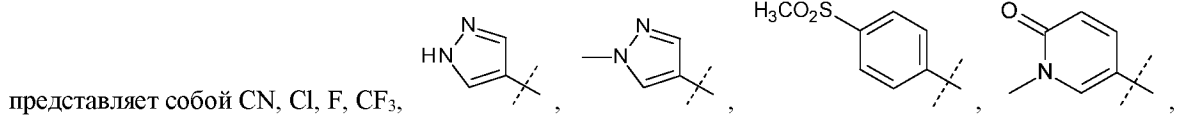
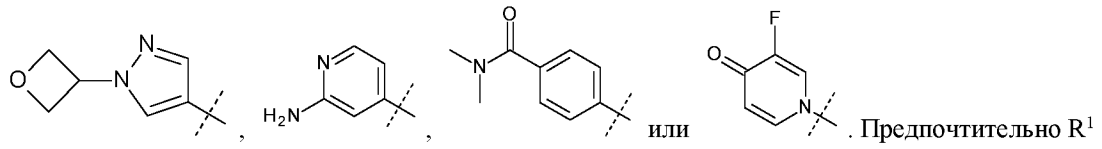
(X)

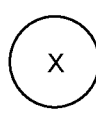
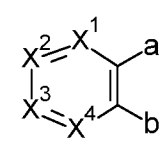
формулы VIII представляет собой ;  $X^5$  представляет собой N;  $X^6$  представляет собой  $CR^1$ ; а  $X^7$  и  $X^8$  представляют собой CH.

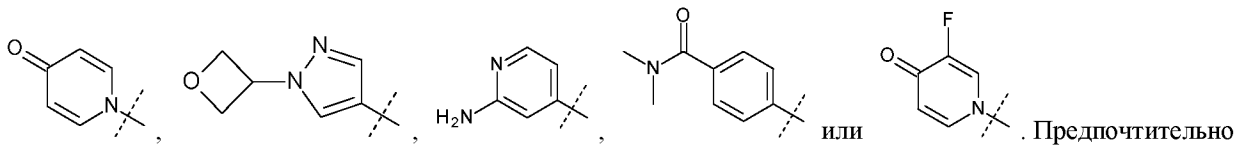
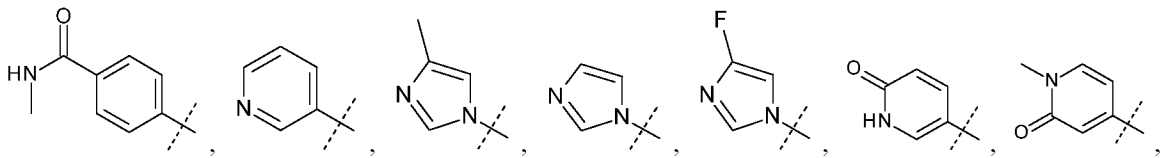
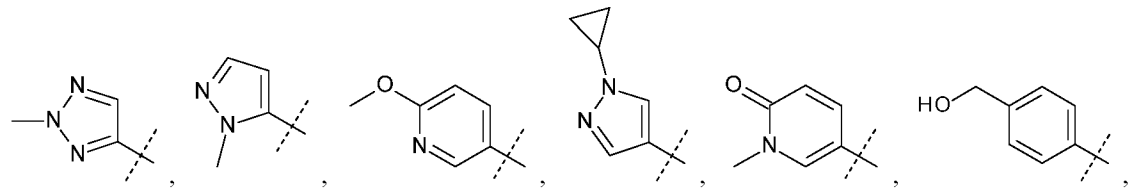
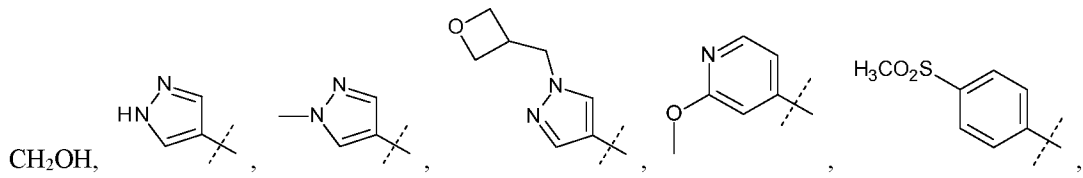
10

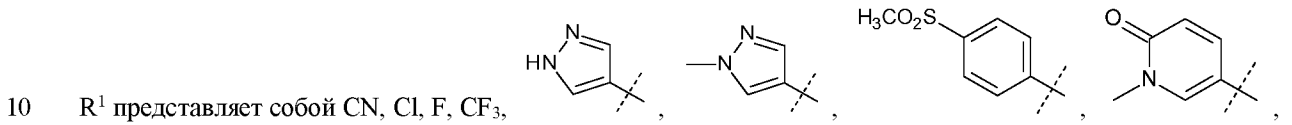
В одном варианте осуществления формулы VIII  $R^1$  представляет собой CN, галоген,  $CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,

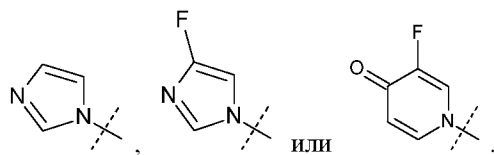





В одном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой ; X¹, X³ и X⁴ представляют собой CH; X² представляет собой CR¹; и R¹ представляет собой CN, галоген, CF<sub>3</sub>, -

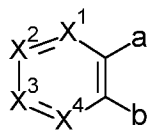


10 R¹ представляет собой CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, 




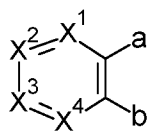


В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой




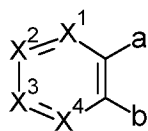
; X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1-</sup>; X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой




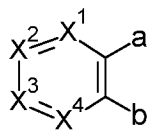
5 ; X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, и X<sup>2</sup> представляет собой N.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой




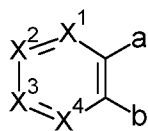
; X<sup>1</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>3</sup> представляет собой N; и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой




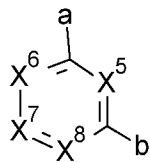
10 ; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>4</sup> представляет собой N; а R<sup>1</sup> представляет собой CN.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой




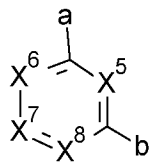
; X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>; и каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена и CN. Предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl и CN.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой



; X<sup>5</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH; X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и R<sup>1</sup> представляет собой CN или Cl. В частности, R<sup>1</sup> представляет собой CN.

В альтернативном варианте осуществления формулы VIII  представляет собой



5 ; X<sup>5</sup> представляет собой N; X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH; a R<sup>1</sup> представляет собой CN.

В одном варианте осуществления формулы VIII –B– представляет собой –CH<sub>2</sub>O–.

В одном варианте осуществления формулы VIII Y<sup>6</sup> представляет собой CH или CR<sup>2</sup>.

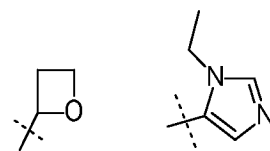
В одном варианте осуществления формулы VIII R<sup>2</sup> представляет собой F или метил.

10 В одном варианте осуществления формулы VIII Y<sup>3</sup> представляет собой N, и Y<sup>6</sup> представляет собой CH или CR<sup>2</sup>. В дополнительном варианте осуществления формулы VIII Y<sup>3</sup> представляет собой N, и Y<sup>6</sup> представляет собой CH. В еще одном дополнительном варианте осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой N, и Y<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой F. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup> и Y<sup>6</sup> оба представляют собой CH. В дополнительном альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup> и Y<sup>6</sup> оба представляют собой N.

В одном варианте осуществления формулы VIII Z<sup>3</sup> представляет собой CH.

В одном варианте осуществления формулы VIII R<sup>3</sup> представляет собой галоген или C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из: C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкокси, OH или –NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, причем R<sub>f</sub> и R<sub>g</sub> оба представляют собой CH<sub>3</sub>; предпочтительно R<sup>3</sup> представляет собой F, –OCH<sub>3</sub>, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH или OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.


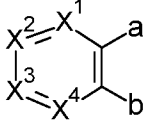
В одном варианте осуществления формулы VIII R<sup>4</sup> представляет собой

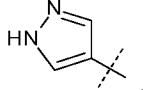
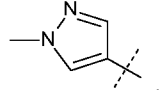


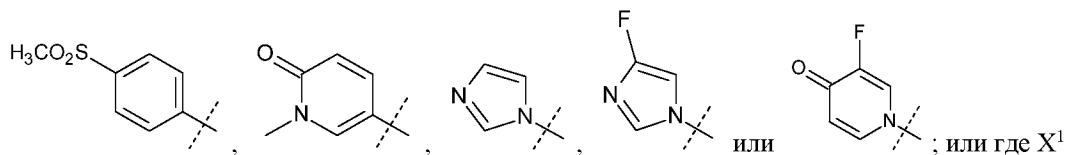
или

Некоторые соединения формулы VIII имеют следующие признаки:

- i. –A– представляет собой –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>– или –CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>–;

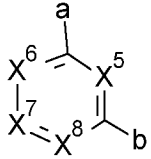
ii.  представляет собой , где X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, X<sup>2</sup>

представляет собой CR<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> представляет собой CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>, , ,



представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1-</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, и R<sup>1</sup>

5 представляет собой CF<sub>3</sub>; или где X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, и X<sup>2</sup> представляет собой N; или где X<sup>1</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> представляет собой N, и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>; или где X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH, X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, X<sup>4</sup> представляет собой N, и R<sup>1</sup> представляет собой CN; или где X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH, X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>, и каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl и CN;

10 или  представляет собой , где X<sup>5</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH, X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> представляет собой CN или Cl; или где X<sup>5</sup> представляет собой N, X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH, и R<sup>1</sup> представляет собой CN;

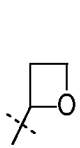
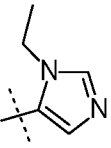
iii. -В- представляет собой -CH<sub>2</sub>O-;

iv. Y<sup>1</sup> представляет собой CH или CR<sup>2</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой F или метил;

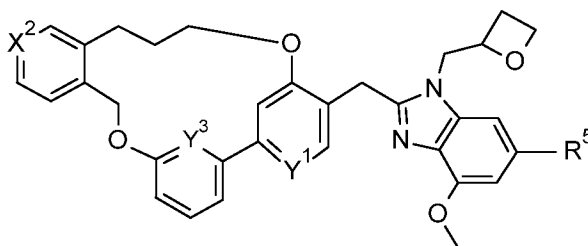
15 v. Y<sup>6</sup> представляет собой CH или CR<sup>2</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой F;

vi. Z<sup>3</sup> представляет собой CH;

vii. Z<sup>1</sup> представляет собой CH или CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> представляет собой F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH или OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и

viii. R<sup>4</sup> представляет собой  или .

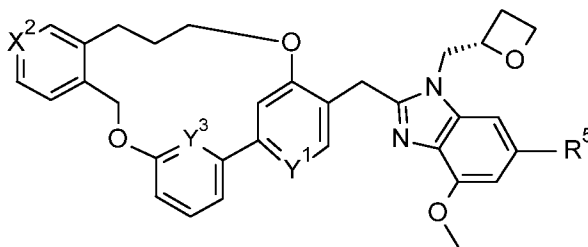
20 В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула VIIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

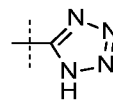
- 5 В одном варианте осуществления формулы VII и VIIa X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> представляет собой CN. В альтернативном варианте осуществления формулы VII и VIIa X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, и R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления формулы VII и VIIa Y<sup>3</sup> представляет собой N. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>3</sup> представляет собой CH.

- 10 В одном варианте осуществления формулы VII и VIIa Y<sup>1</sup> представляет собой CH. В альтернативном варианте осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой метил.

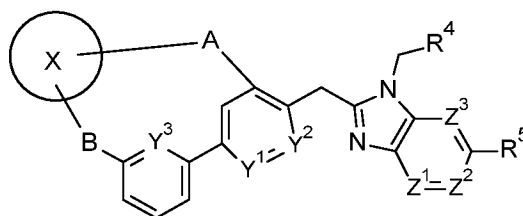
В одном варианте осуществления формулы VII и VIIa R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H. В

альтернативном варианте осуществления R<sup>5</sup> представляет собой



В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:

15



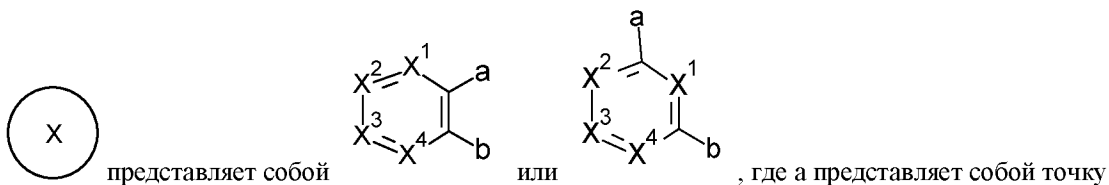
Формула IV

где -A- представляет собой -CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O-, -OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>-, -OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>b</sup>O-, -CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>-, -CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>-, -CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>-,

- 20 -CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O- или -OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>-;

R<sup>a</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил или OH;

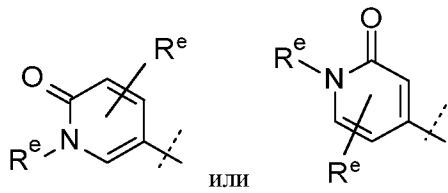
R<sup>b</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил;



присоединения к линкеру A; b представляет собой точку присоединения линкера B;

- 25 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>1</sup>, причем не более чем два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой N и не более чем два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой CN; галоген; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкил; C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкокси; C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкил; –SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил;



или , где каждый R<sup>e</sup> независимо выбран из: H, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного OH, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкила, галогена и C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкила;

- 5 5- или 6-членный гетероарил или фенил, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из: C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного заместителем OH, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкила, –CH<sub>2</sub>–C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкила, –SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкила, –CH<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub> гетероциклила, галогена, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкокси, CN или –CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, причем R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляют собой H или C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкил;

- 10 –B– представляет собой –CH<sub>2</sub>O–, –OCH<sub>2</sub>– или –CH<sub>2</sub>NH–;

Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>2</sup>, причем только один из Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> может представлять собой N;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CH;

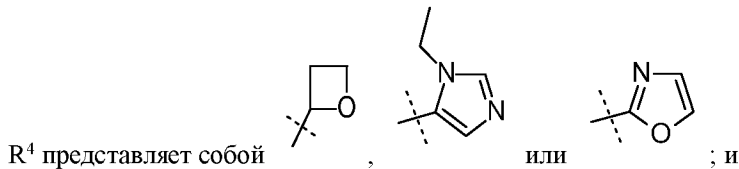
R<sup>2</sup> представляет собой галоген или метил;

- 15 Z<sup>1</sup> представляет собой N, CH или CR<sup>3</sup>;

Z<sup>2</sup> представляет собой CH или CR<sup>3</sup>;

Z<sup>3</sup> представляет собой N, CH или CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкокси или –C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> алкоксиC<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкокси;

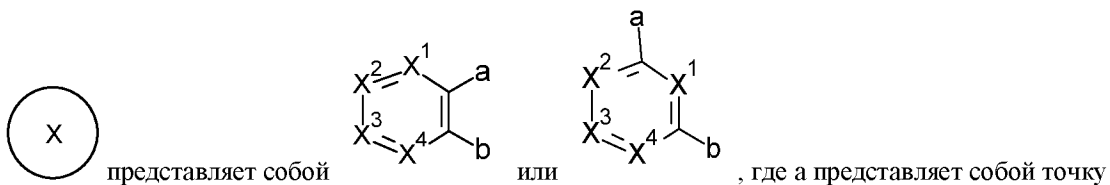


- 20 R<sup>5</sup> представляет собой –CO<sub>2</sub>H или ; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы IV, где –A– представляет собой –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O–, –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>–, –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>b</sup>O–, –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>–, –CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>–, –CHR<sup>b</sup>OCHR<sup>b</sup>–, –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O– или –OCHR<sup>b</sup>CHR<sup>a</sup>–;

- 25 R<sup>a</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкил или OH;

R<sup>b</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> алкил;



$X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^1$ , причем не более чем два из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  могут представлять собой N, и не более чем два из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  могут представлять собой  $CR^1$ ;

$R^1$  представляет собой CN, галоген,  $C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  галогеналкил;

-B- представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-CH_2NH-$ ;

5  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^2$ , причем только один из  $Y^1$  и  $Y^2$  может представлять собой N;

$Y^3$  представляет собой N или CH;

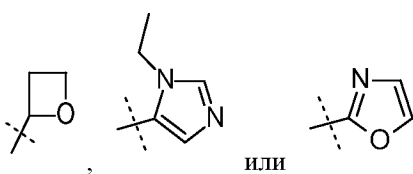
$R^2$  представляет собой галоген или метил;

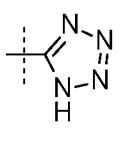
$Z^1$  представляет собой N, CH или  $CR^3$ ;

10  $Z^2$  представляет собой CH или  $CR^3$ ;

$Z^3$  представляет собой N, CH или  $CR^3$ ;

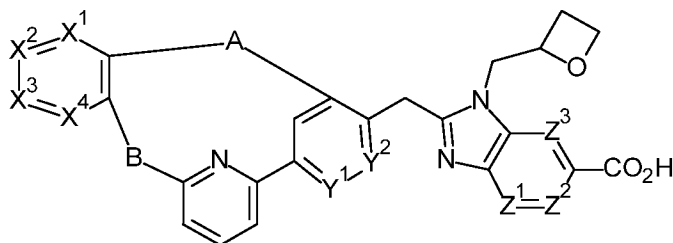
$R^3$  представляет собой галоген,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_1-C_4$  алкокси или  $-C_1-C_3$  алкокси $C_1-C_2$  алкокси;

$R^4$  представляет собой  ; и

$R^5$  представляет собой  $-CO_2H$  или  ;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

В альтернативном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула I

где

20 -A- представляет собой  $-CHR^aCHR^aCHR^bO-$ ,  $-OCHR^bCHR^aCHR^a-$ ,  $-OCHR^bCHR^bO-$ ,  $-CHR^aCHR^bOCHR^b-$ ,  $-CHR^bOCHR^bCHR^a-$ ,  $-CHR^bOCHR^b-$ ,  $-CHR^aCHR^bO-$  или  $-OCHR^bCHR^a-$ ;

$R^a$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген,  $C_1-C_2$  алкил или OH;

$R^b$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или  $C_1-C_2$  алкил;

25  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^1$ , причем только один из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  может представлять собой N, и не более чем два из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  могут представлять собой  $CR^1$ ;

$R^1$  представляет собой CN или галоген;

-B- представляет собой  $-CH_2O-$  или  $-OCH_2-$ ;

30  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^2$ , причем только один из  $Y^1$  и  $Y^2$  может представлять собой N;

$R^2$  представляет собой галоген или метил;

Z<sup>1</sup> представляет собой N, CH или CR<sup>3</sup>;

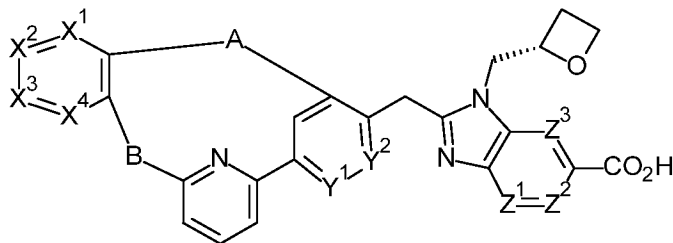
Z<sup>2</sup> представляет собой CH или CR<sup>3</sup>;

Z<sup>3</sup> представляет собой N, CH или CR<sup>3</sup>; и

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил или метокси;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

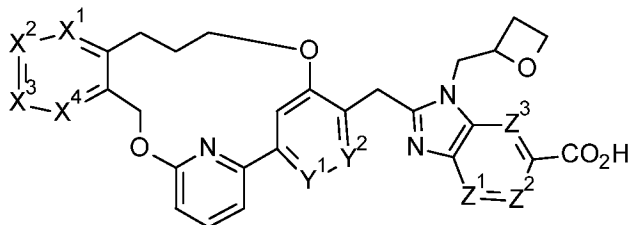
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула Ia

или его фармацевтически приемлемая соль.

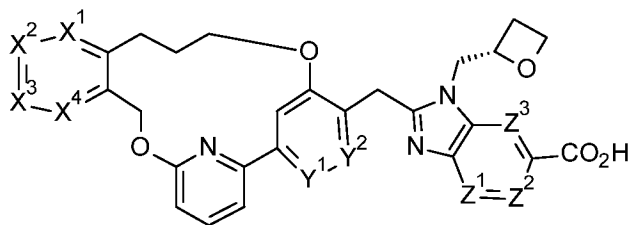
10 В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте осуществления предложено соединение формулы:

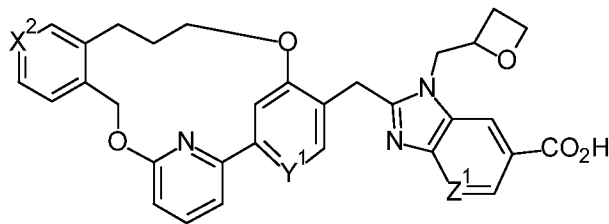


15

Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы:

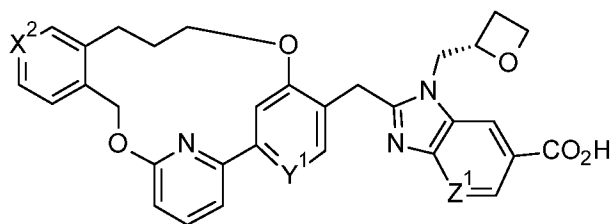


20

Формула III

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте осуществления предложено соединение формулы:



Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из вариантов осуществления –А– представляет собой –CHR<sup>a</sup>CHR<sup>a</sup>CHR<sup>b</sup>O–. В  
5 дополнительном варианте осуществления каждый R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой H.

В одном из вариантов осуществления X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, и X<sup>2</sup> представляет собой  
CR<sup>1</sup>. В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой CN. В альтернативном варианте  
осуществления R<sup>1</sup> представляет собой Cl.

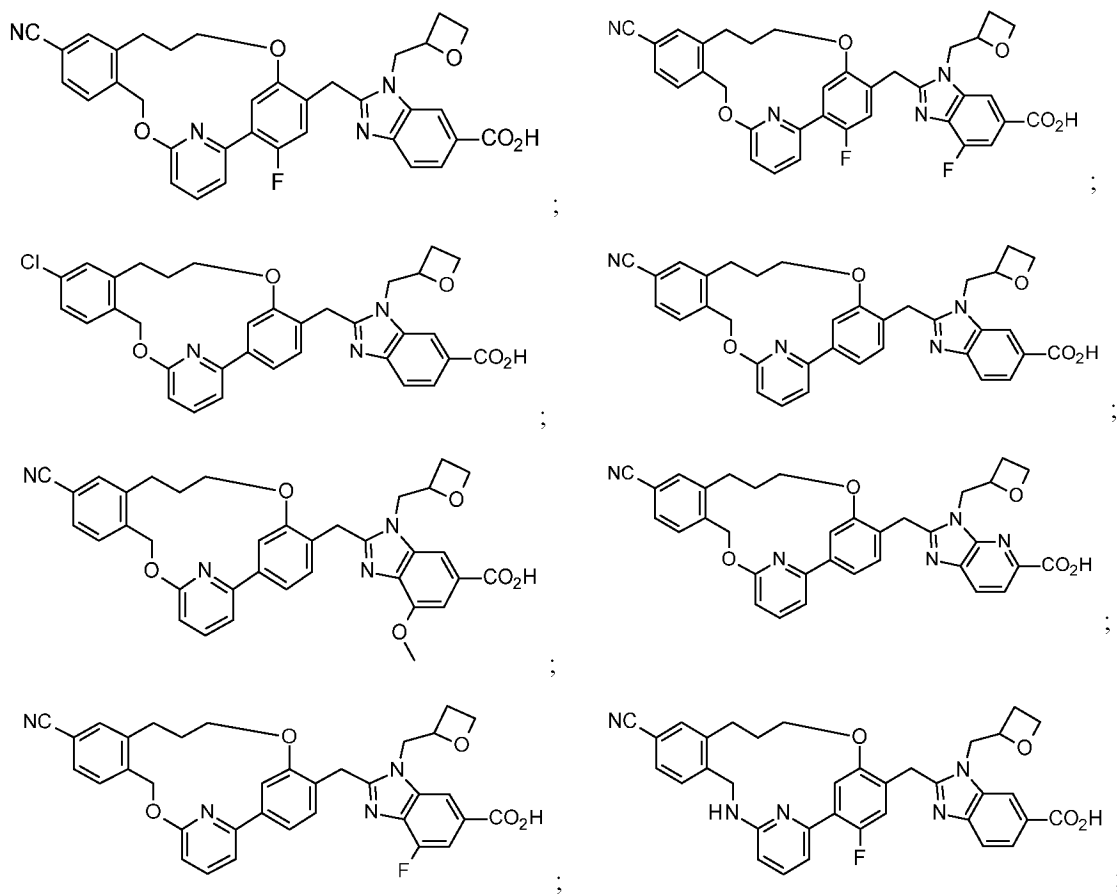
В одном из вариантов осуществления –В– представляет собой –CH<sub>2</sub>O–.

10 В одном варианте осуществления Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> оба представляют собой CH. В альтернативном варианте  
осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>, Y<sup>2</sup> представляет собой CH, и R<sup>2</sup> представляет собой F.

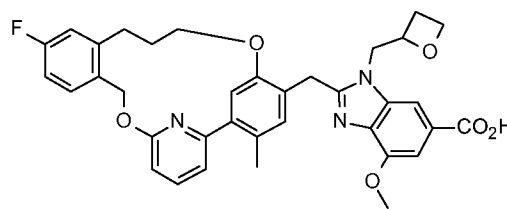
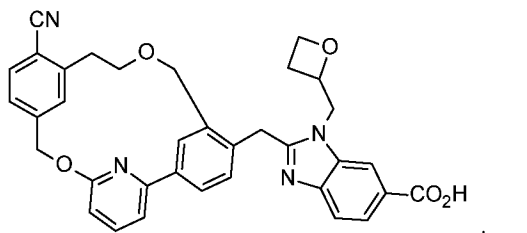
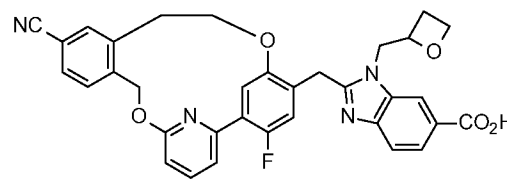
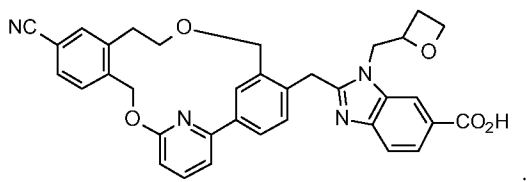
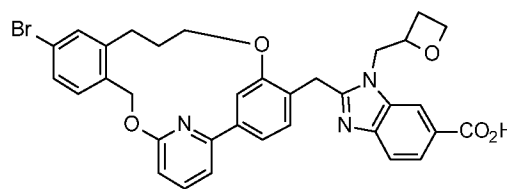
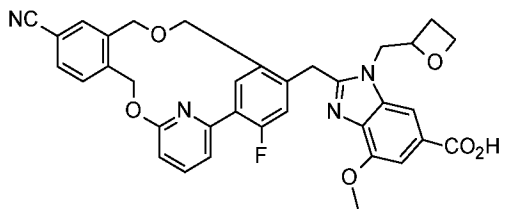
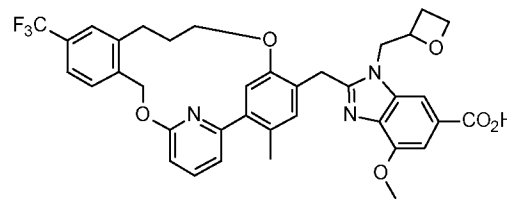
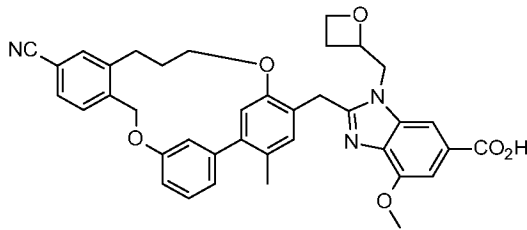
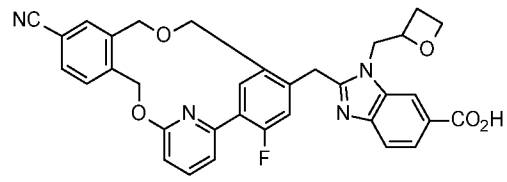
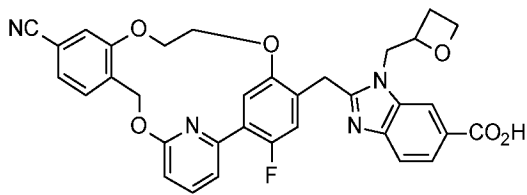
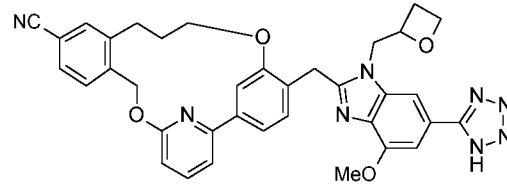
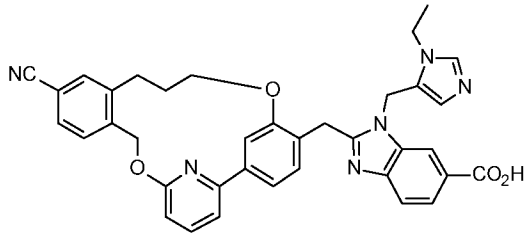
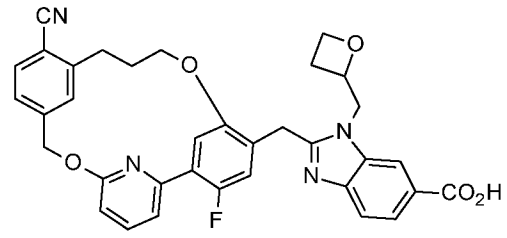
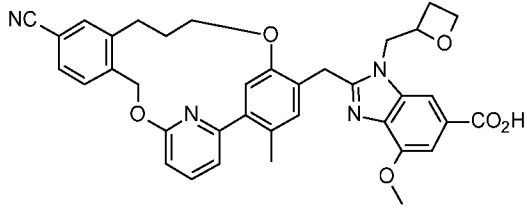
В одном из вариантов осуществления Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> оба представляют собой CH.

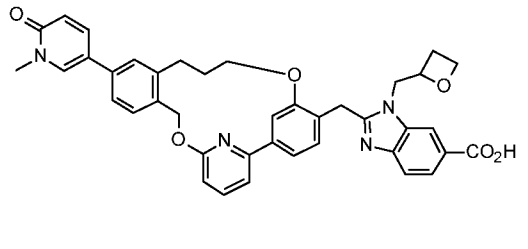
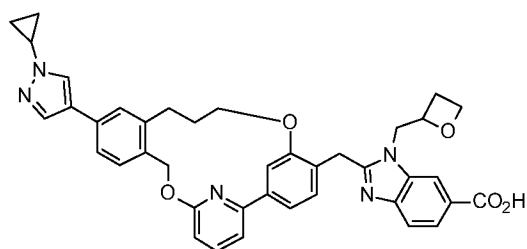
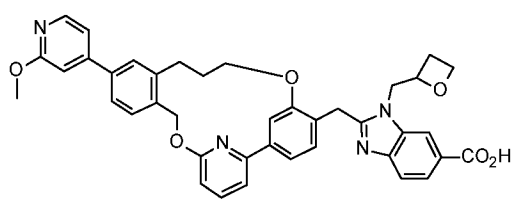
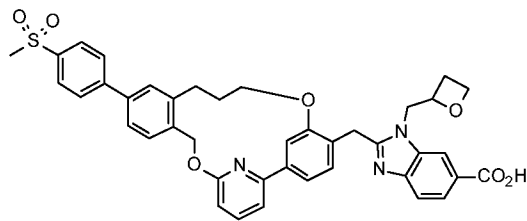
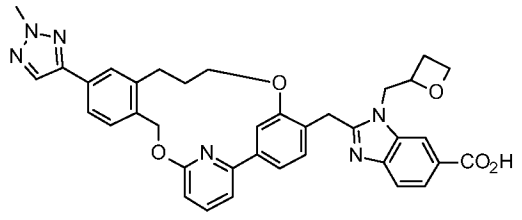
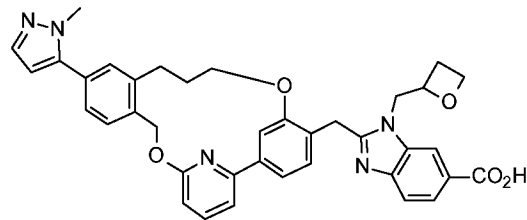
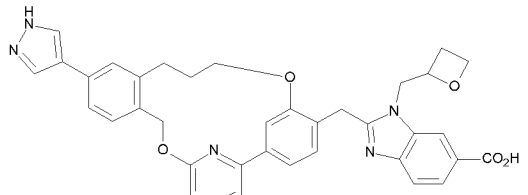
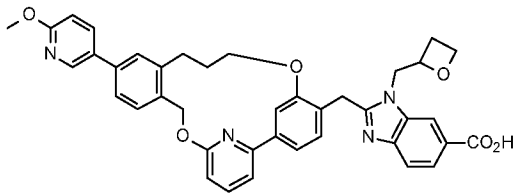
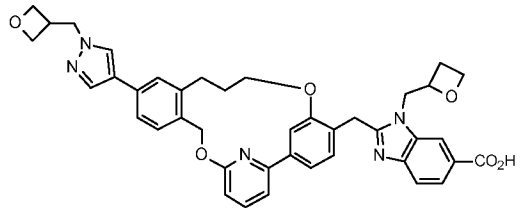
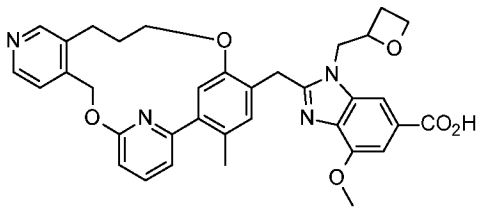
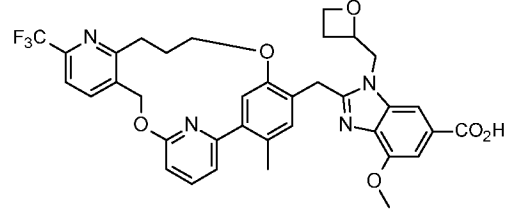
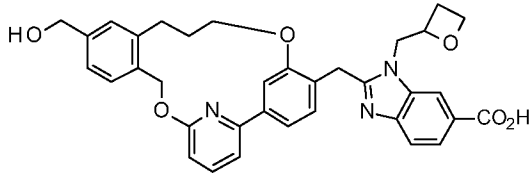
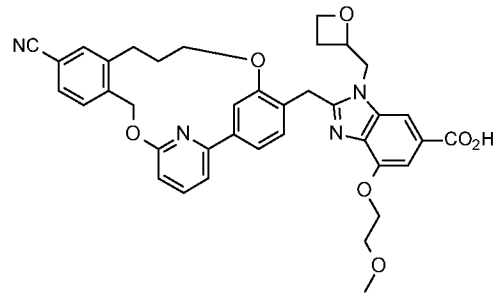
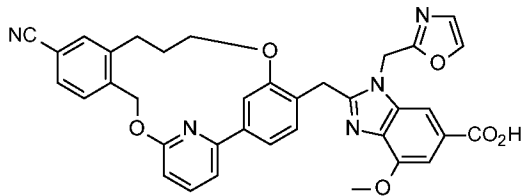
В одном из вариантов осуществления Z<sup>1</sup> представляет собой CH или CR<sup>3</sup>. В одном варианте  
осуществления Z<sup>1</sup> представляет собой CH. В альтернативном варианте осуществления Z<sup>1</sup> представляет  
15 собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> представляет собой F.

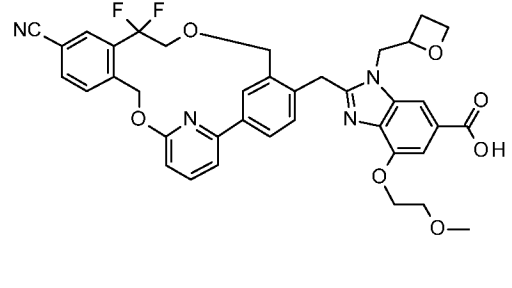
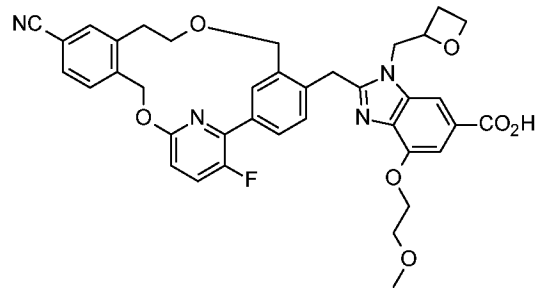
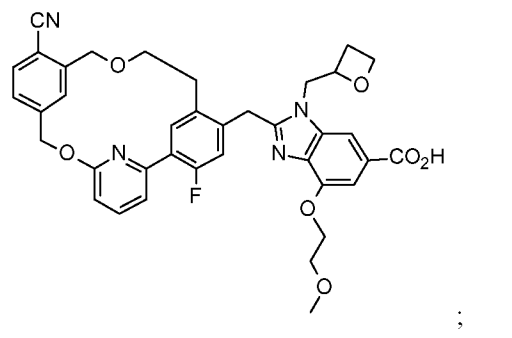
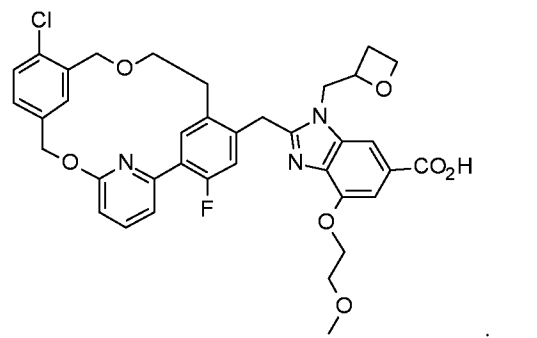
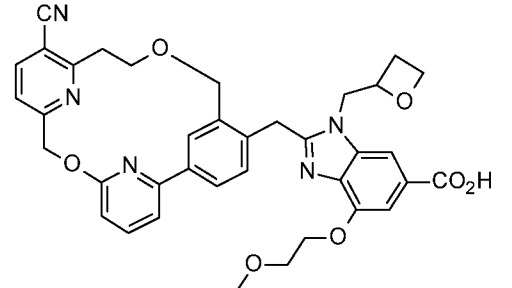
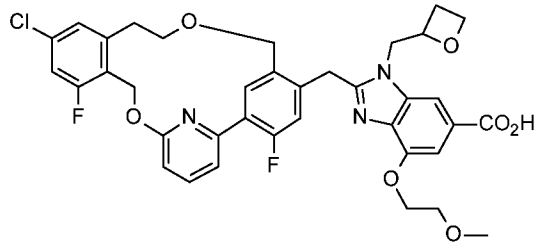
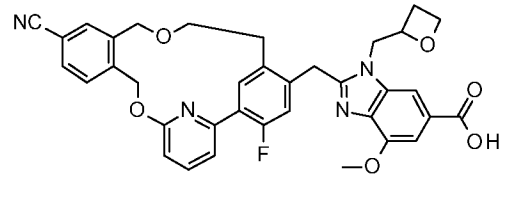
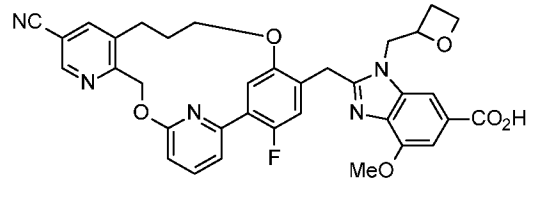
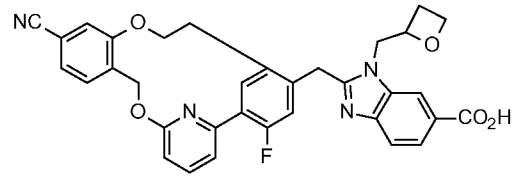
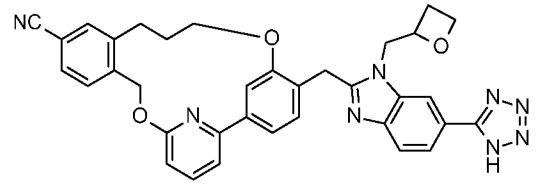
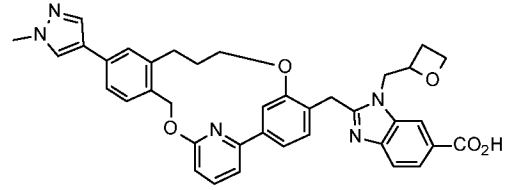
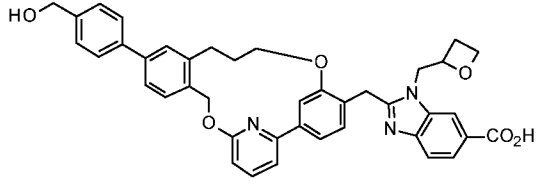
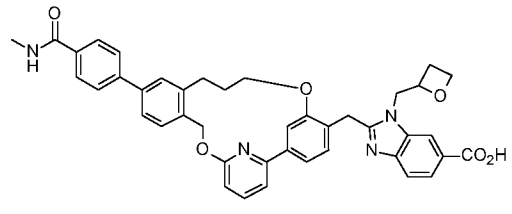
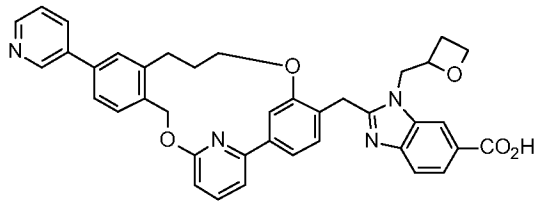
В одном из вариантов осуществления предложено соединение, выбранное из:

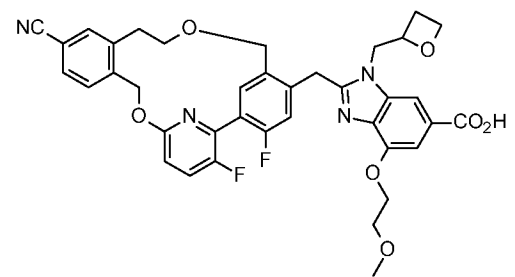
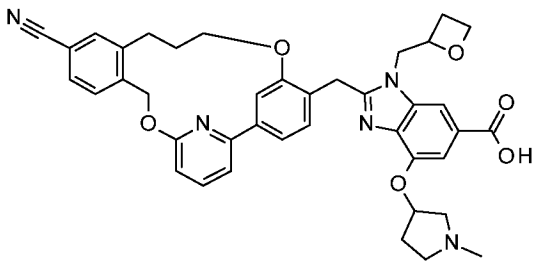
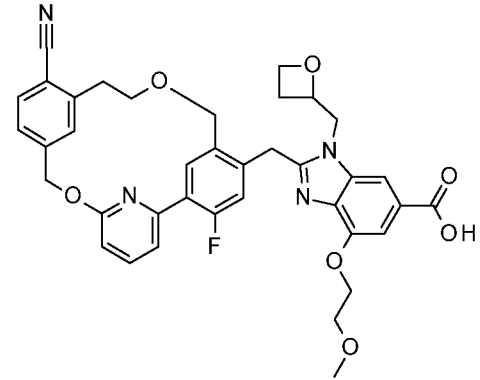
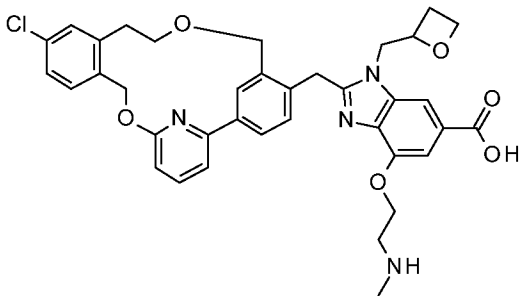
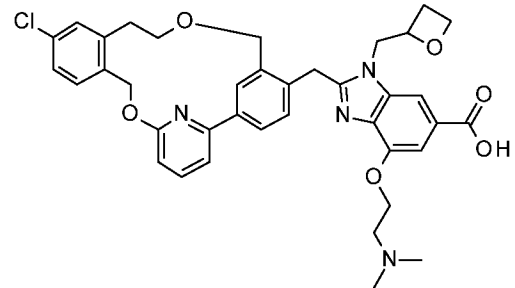
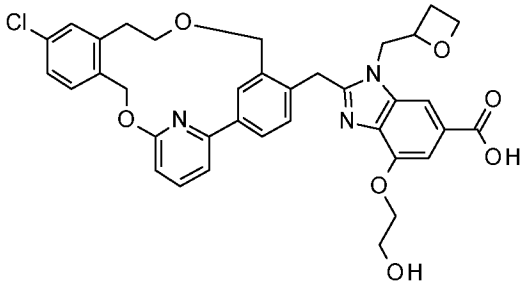
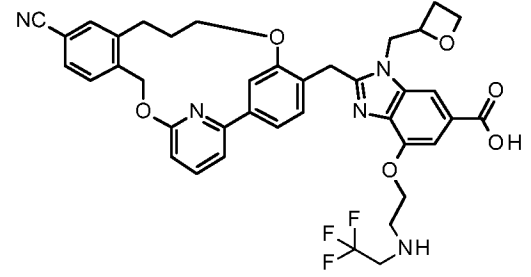
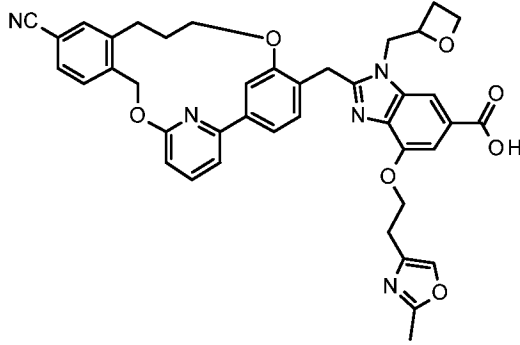
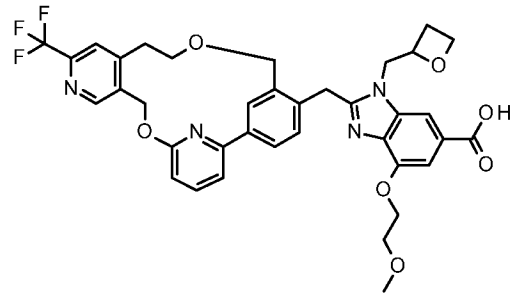
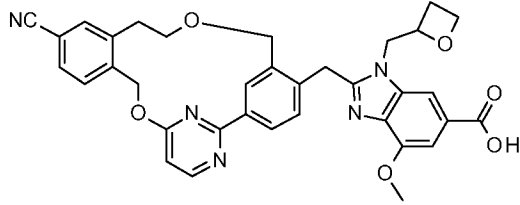


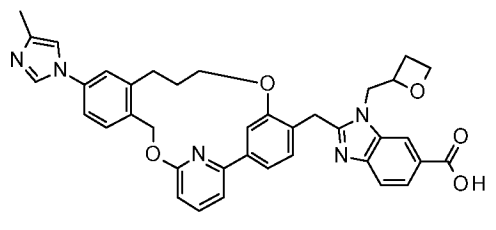
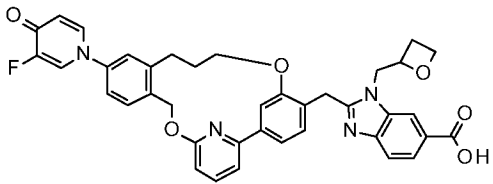
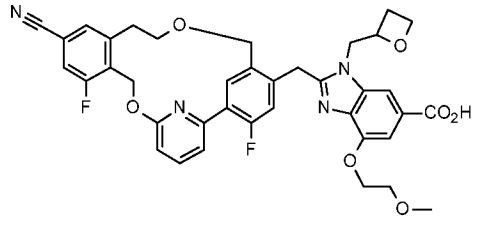
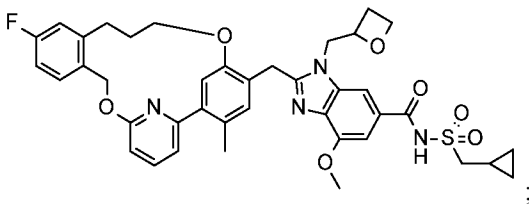
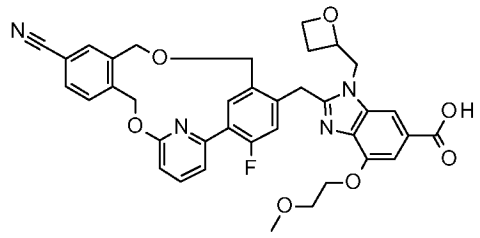
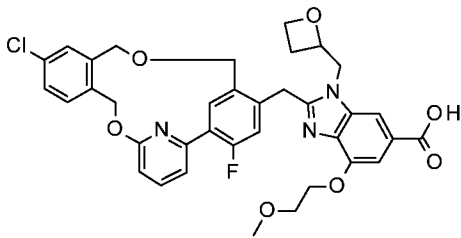
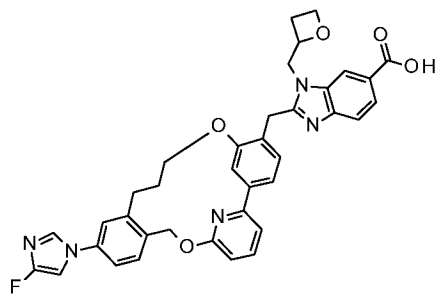
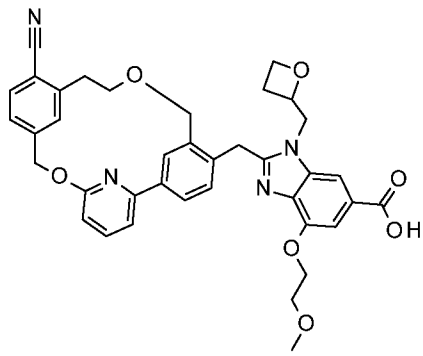
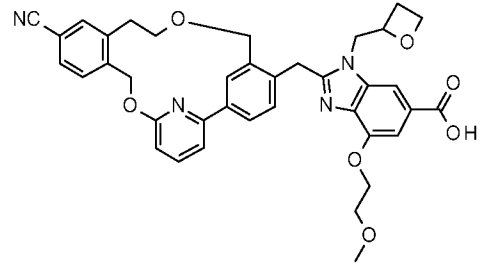
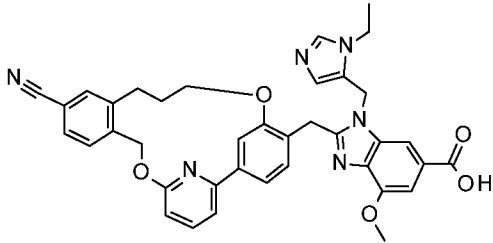
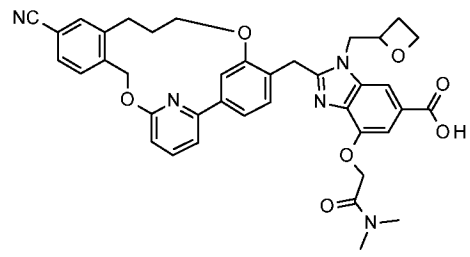
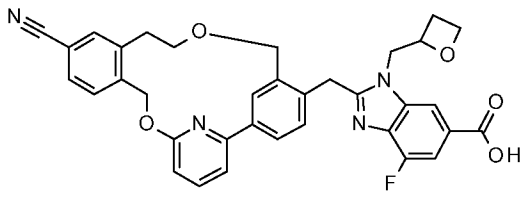


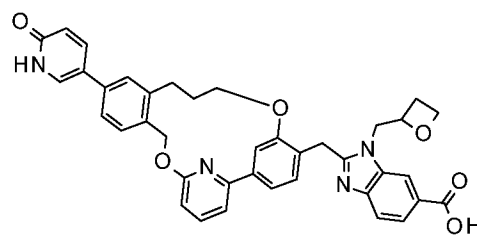
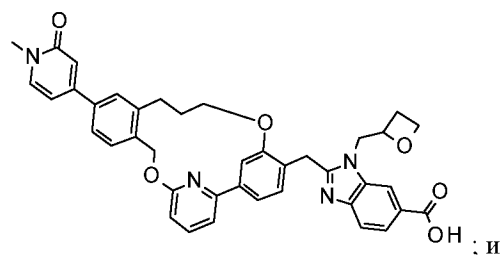
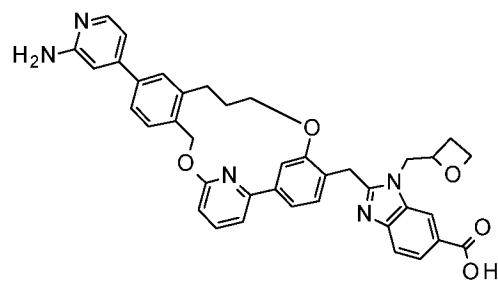
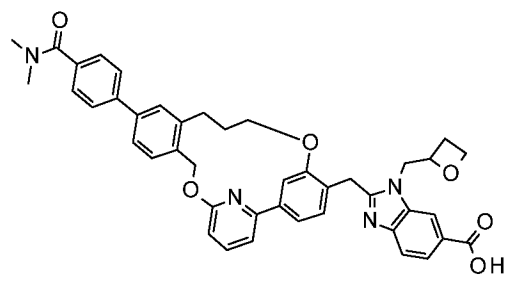
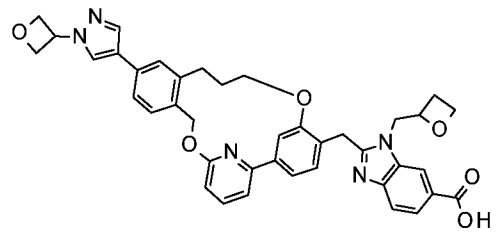
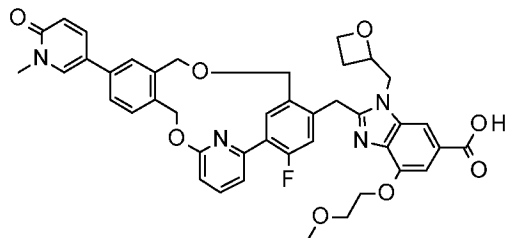
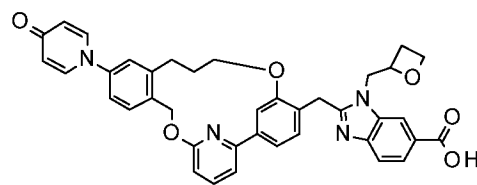
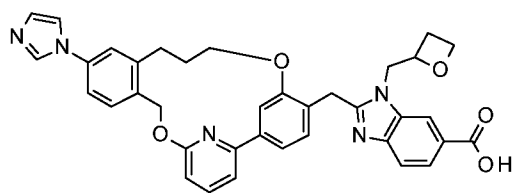












или его фармацевтически приемлемая соль.

В линкере А левая концевая группа, как указано, присоединена к кольцу X, а правая концевая группа присоединена к кольцу, содержащему Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup>. Например, в группе -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>CR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>O-кислород присоединен к кольцу, содержащему Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup>. В линкере В левая концевая группа присоединена к кольцу X, а правая концевая группа присоединена к кольцу, содержащему Y<sup>3</sup>.

Термин «галоген» или «гало» обозначает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> алкил» относится к насыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от 1 до n атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильной группы включают, без ограничений, метил, этил, пропил, бутил и трет-бутил. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группы включают, без ограничений, метил, этил и пропил. C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкильная группа представляет собой метил или этил.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> галогеналкил» относится к C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> алкильной группе, определенной в настоящем документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкильных групп включают, без ограничений, трифторметил, дифторметил и пentaфторэтил.

Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> алкокси» относится к насыщенному углеводороду с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему от 1 до n атомов углерода и содержащему концевой «О» в цепи, то есть к -O(алкилу). Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси, этокси, пропокси и бутокси.

Термин «C<sub>1</sub>–C<sub>n</sub> галогеналкокси» относится к C<sub>1</sub>–C<sub>n</sub> алкоксигруппе, определенной в настоящем документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> галогеналкоксигрупп включают, без ограничений, трифторметокси, дифторметокси и пентафторэтокси.

5 Термин «C<sub>3</sub>–C<sub>5</sub> циклоалкил» относится к моноциклическому насыщенному углеродному кольцу, содержащему от 3 до 5 атомов углерода. В частности, он относится к циклопропилу, циклобутилу или циклопентилу.

Термин «C<sub>4</sub>–C<sub>6</sub> циклоалкил» относится к моноциклическому насыщенному углеродному кольцу, содержащему от 4 до 6 атомов углерода. В частности, он относится к циклобутилу, циклопентилу или циклогексилу.

10 Термин «гетероарил» относится к моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов, предпочтительно выбранных из: N, S и O. Примеры 5-членных гетероариллов включают, без ограничений, пиразол, триазол и тиазол. Примеры 6-членных гетероариллов включают, без ограничений, пиридин и пиридазин.

15 Термин «C<sub>4</sub>–C<sub>6</sub> гетероциклил» относится к 4-, 5- или 6-членному моноциклическому насыщенному кольцу, содержащему один или более гетероатомов, например пирролидину.

Термин «C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub> гетероциклил» относится к 4- или 5-членному моноциклическому насыщенному кольцу, содержащему один или более гетероатомов, например оксетану.

20 Формула IX охватывает формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va, Vb, VI, VII, VIIa и VIIb, и упоминание формулы IX ниже, например в способах лечения и для терапевтического применения, должно читаться как упоминание каждого и всех из указанных подформул.

В другом варианте осуществления предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы IX, или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемая композиция составлена для перорального введения.

25 В другом варианте осуществления предложен способ лечения у пациента сахарного диабета II типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая композиция составлена для перорального введения. Предпочтительно пациентом является человек.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения у пациента сахарного диабета II типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

35 В другом варианте осуществления предложен способ снижения уровня глюкозы в крови пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

40 В другом варианте осуществления предложен способ лечения гипергликемии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения ожирения у млекопитающего, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

5 В другом варианте осуществления предложен способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека.

10 В одном варианте осуществления предложено соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом варианте осуществления предложено соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении сахарного диабета II типа.

В другом варианте осуществления предложено соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в снижении уровня глюкозы в крови.

15 В другом варианте осуществления предложено также соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гипергликемии.

В другом варианте осуществления предложено также соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ожирения.

20 В другом варианте осуществления предложено также соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении NASH.

В одном варианте осуществления предложено применение соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения сахарного диабета II типа.

25 В одном варианте осуществления предложено применение соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для снижения уровня глюкозы в крови.

В одном варианте осуществления предложено применение соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения гипергликемии.

30 В одном варианте осуществления предложено применение соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения ожирения.

В одном варианте осуществления предложено применение соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения NASH.

35 Соединения Формулы IX могут быть применены в одновременной, раздельной или последовательной комбинации с одним или более терапевтических агентов. Примеры дополнительных терапевтических агентов включают, без ограничений, метформин, тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера и ингибиторы кетогексокиназы.

40 В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы IX вводят перорально. В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы IX вводят один раз в сутки. В другом предпочтительном варианте осуществления терапевтическое применение предназначено для человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном контексте относится к соли соединения по данному изобретению, которая считается приемлемой для клинического и/или ветеринарного применения.



Примеры фармацевтически приемлемых солей и общие методики их получения могут быть найдены в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" P. Stahl, *et al.*, 2nd Revised Edition, Wiley-VCH, 2011 и S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66(1), 1-19.

Термин «эффективное количество» относится к такому количеству или дозе соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли, которое при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, которому поставлен диагноз или который проходит лечение. Лечащий врач, как специалист в данной области техники, может без труда определить эффективное количество, используя стандартные технологии и изучая результаты, полученные в аналогичных обстоятельствах. Факторы, учитываемые при определении эффективного количества или дозы соединения, включают: будет ли введено соединение или его соль; совместное введение других агентов, если их применяют; размер, возраст и общее состояние здоровья пациента; степень поражения или тяжесть расстройства; ответ отдельного пациента; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; и другие соответствующие обстоятельства. Соединения по данному изобретению являются эффективными при введении суточной дозы, входящей в диапазон от около 0,01 до около 15 мг/кг массы тела.

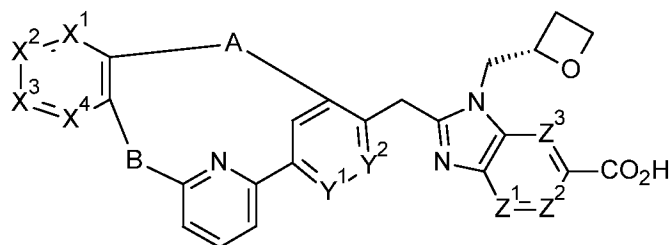
В данном контексте термины «лечить» или «лечение» относятся к снижению, уменьшению или реверсированию развития или тяжести существующего симптома, расстройства или патологического состояния, такого как гипергликемия, которое может включать увеличение секреции инсулина.

В данном контексте термин «пациент» включает млекопитающих. Предпочтительно пациент представляет собой человека.

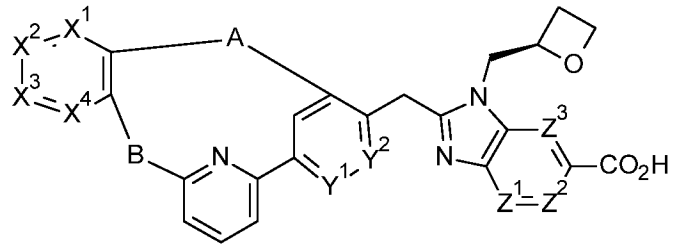
Соединения формулы IX могут быть составлены в форме фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения. Предпочтительно, указанные композиции предназначены для перорального введения. Предпочтительно, фармацевтические композиции составлены в форме таблетки, капсулы или раствора. Таблетка, капсула или раствор может содержать соединение формулы IX в количестве, эффективном для лечения пациента, нуждающегося в лечении. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Adejare Editor, 23<sup>rd</sup> Ed., 2020, Elsevier Science).

Соединения формулы IX и их фармацевтически приемлемые соли пригодны для терапевтического применения по данному изобретению, причем предпочтительны определенные конфигурации.

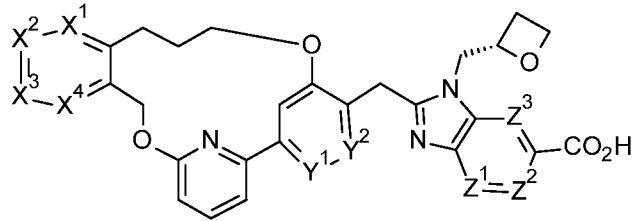
Соединения по данному изобретению включают:



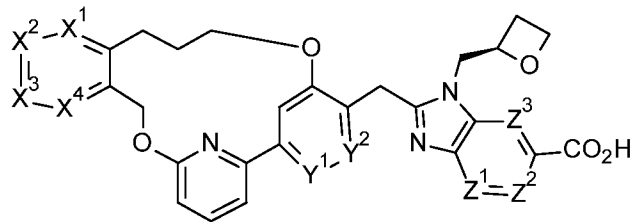
Формула Ia,



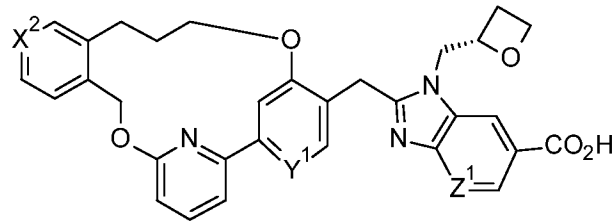
Формула Ib



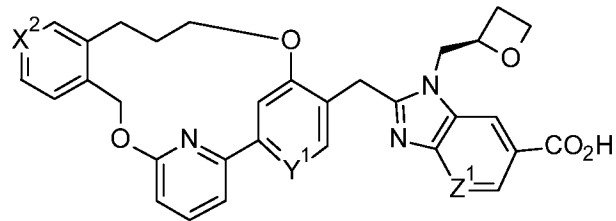
Формула IIa,



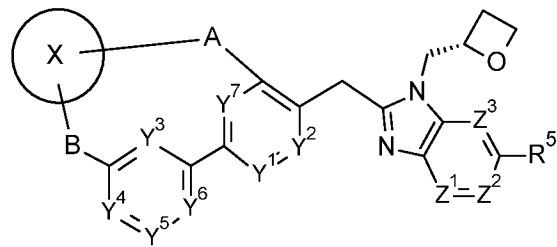
Формула IIб



Формула IIIa,



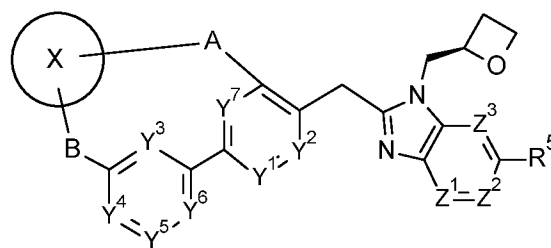
Формула IIIб,



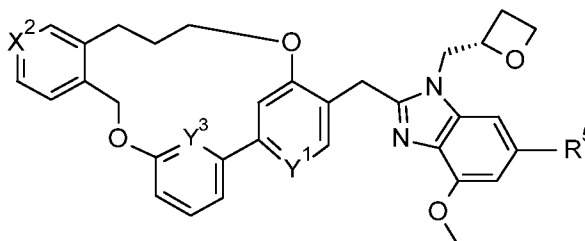
Формула Va,

5

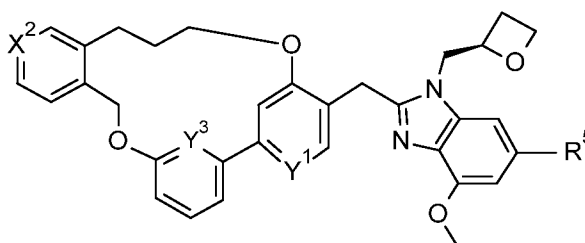
10



Формула Vb,



Формула VIIa,



Формула VIIb,

или их фармацевтически приемлемые соли.

Несмотря на то, что данное изобретение предусматривает все отдельные энантимеры, их смеси и рацематы, особенно предпочтительны соединения формулы Ia, IIa и IIIa, Va и VIIa и их фармацевтически приемлемые соли.

Отдельные энантимеры могут быть выделены или отделены специалистом в данной области в любой удобной точке синтеза соединений по данному изобретению с применением таких методов, как технологии селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994), или сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ) (см., например, T. A. Berger, "Supercritical Fluid Chromatography Primer," Agilent Technologies, July 2015).

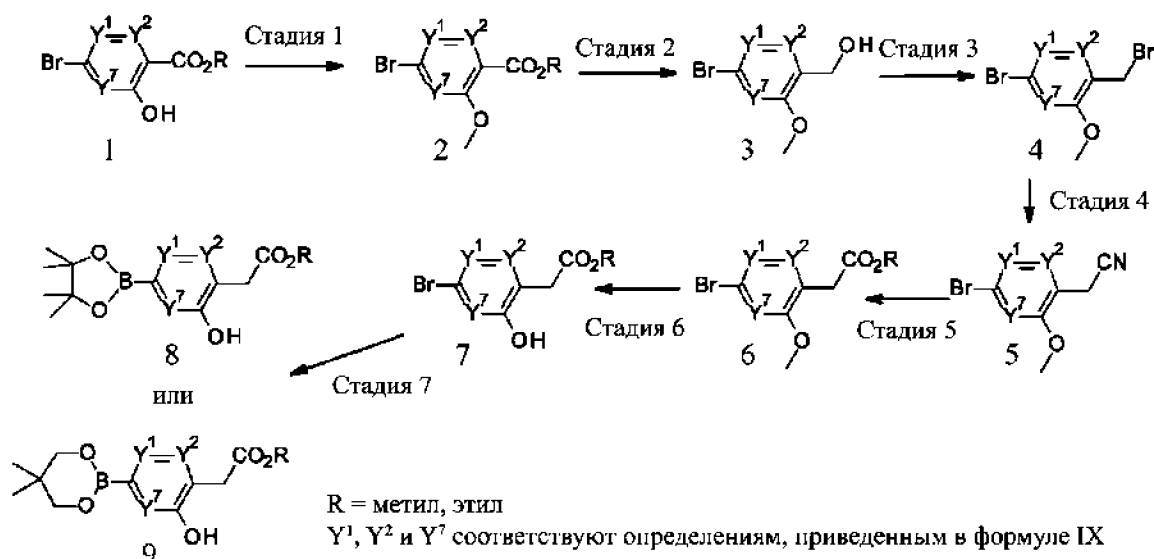
Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению могут быть получены, например, посредством приведения во взаимодействие соединения формулы IX и соответствующего фармацевтически приемлемого основания в подходящем растворителе в стандартных условиях, известных в данной области техники (см., например, Bastin, R.J., *et al.*; *Org. Process. Res. Dev.*, 4, 427-435, 2000 и Berge, S.M., *et al.*; *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977).

Некоторые сокращения, использованные в данном контексте, определены в соответствии с Daub G.H., *et al.*, "The Use of Acronyms in Organic Chemistry" *Aldrichimica Acta*, 1984, 17(1), 6-23. Некоторые сокращения определены следующим образом: «ACN» означает ацетонитрил; «Boc» означает трет-бутилоксикарбонил; «цАМФ» означает циклический аденозин-3',5'-монофосфат; «DCM» означает дихлорметан или метиленхлорид; «DEAD» означает диэтилазодикарбоксилат; «DIAD» означает

диизопропилазодикарбоксилат; «DIPEA» означает N,N-диизопропилэтиламин; «DMF» означает N,N-диметилформамид; «DMSO» означает диметилсульфоксид; «EC<sub>50</sub>» означает концентрацию агента, которая обеспечивает 50%-й ответ целевой активности по сравнению с заранее определенным положительным контрольным соединением (абсолютная EC<sub>50</sub>); «EDC» означает N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлориду; «ЭР/МС» означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением; «EtOAc» означает этилацетат; «НАТУ» означает 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат; «НЕК» означает эмбриональную почку человека; «HEPES» означает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту; «ч» означает час или часы, соответственно; Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]2(dtbpv))PF<sub>6</sub> означает гексафторфосфат [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридия(III); «КОAc» означает ацетат калия; «MeOH» означает метанол или метиловый спирт; «мин» означает минуту или минуты; «MTBE» означает метил-трет-бутиловый эфир; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) означает [1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); «комн. темп.» означает комнатную температуру; «S<sub>N</sub>Ar» означает нуклеофильное ароматическое замещение; «ТВАФ» означает фторид тетрабутиламмония; «TBS» означает трет-бутилдиметилсилил; «TEA» означает триэтиламин; «TFA» означает трифторуксусную кислоту; «ТГФ» означает тетрагидрофуран; «TMAD» означает тетраметилазодикарбоксамид; и «TMSCN» означает триметилсилилцианид.

Соединения по данному изобретению могут быть получены различными способами, некоторые из которых представлены ниже в разделе «Способы получения и примеры». Конкретные стадии синтеза для каждого из описанных способов можно комбинировать различным образом с получением соединений по данному изобретению или их солей. Продукт каждой стадии, представленной ниже, можно выделять обычными способами, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Реагенты и исходные материалы общедоступны рядовым специалистам в данной области. Отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть выделены или разделены в любой удобной точке синтеза такими способами, как технологии селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Не ограничивая объем данного изобретения, следующие способы получения и примеры представлены для дополнительной иллюстрации данного изобретения.

#### Схема 1



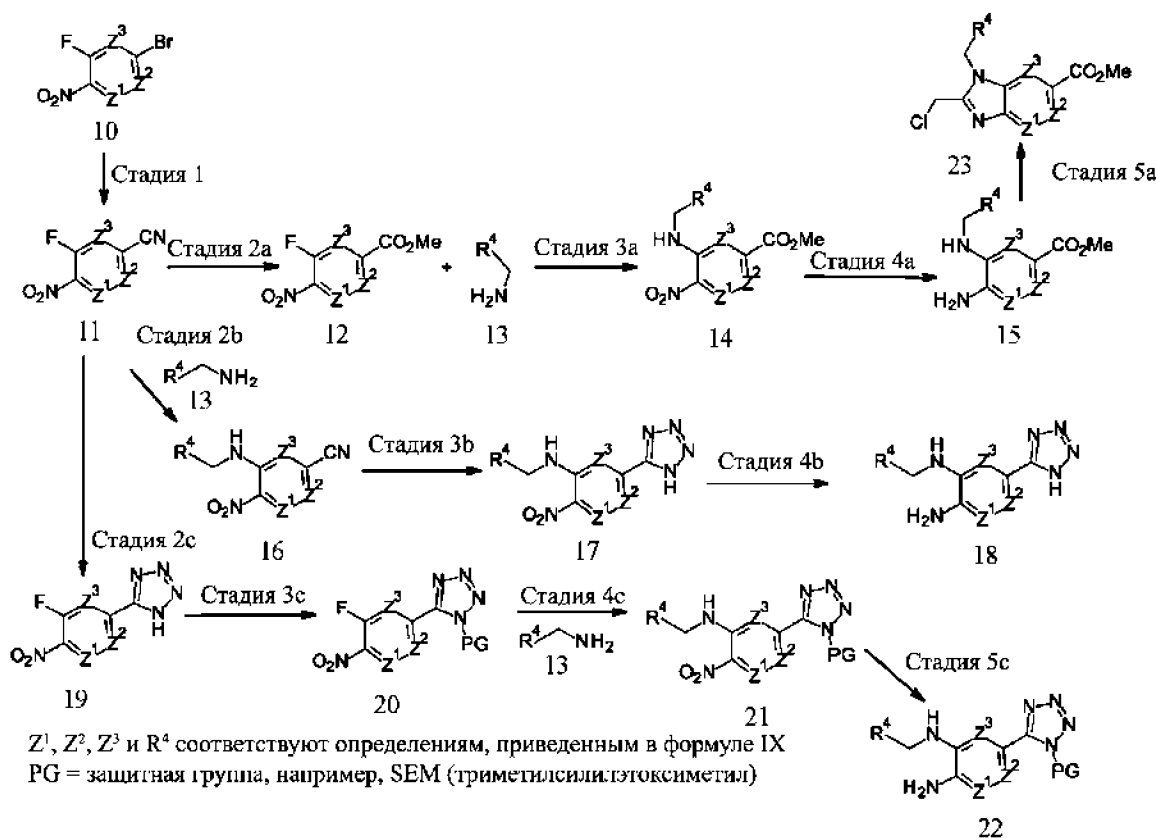
На схеме 1 представлен синтез промежуточных соединений 7, 8 и 9, которые используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 гидроксильную группу промежуточного соединения 1 метилируют йодметаном и карбонатным основанием при повышенной температуре с

5 получением метоксилированного промежуточного соединения 2. На стадии 2 сложноэфирную группу промежуточного соединения 2 затем восстанавливают до спиртового промежуточного соединения 3 с применением NaBH<sub>4</sub>. Спирт промежуточного соединения 3 превращают в бромидное промежуточное соединение 4 на стадии 3 с применением PBr<sub>3</sub>, которое затем приводят во взаимодействие с TMSCN и TBAF на стадии 4 с получением промежуточного соединения 5. Цианогруппу промежуточного соединения 5

10 обрабатывают серной кислотой в спиртовом растворе при повышенной температуре на стадии 5 с получением сложноэфирного промежуточного соединения 6, затем метоксигруппу деметилируют с помощью BBr<sub>3</sub> на стадии 6 с получением промежуточного соединения 7. Необязательно промежуточное соединение 7 можно превратить в боронат на стадии 7 с применением KOAc и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, а также либо бис(пинаколато)дибора, либо бис(неопентилгликолато)дибора при повышенной температуре с получением

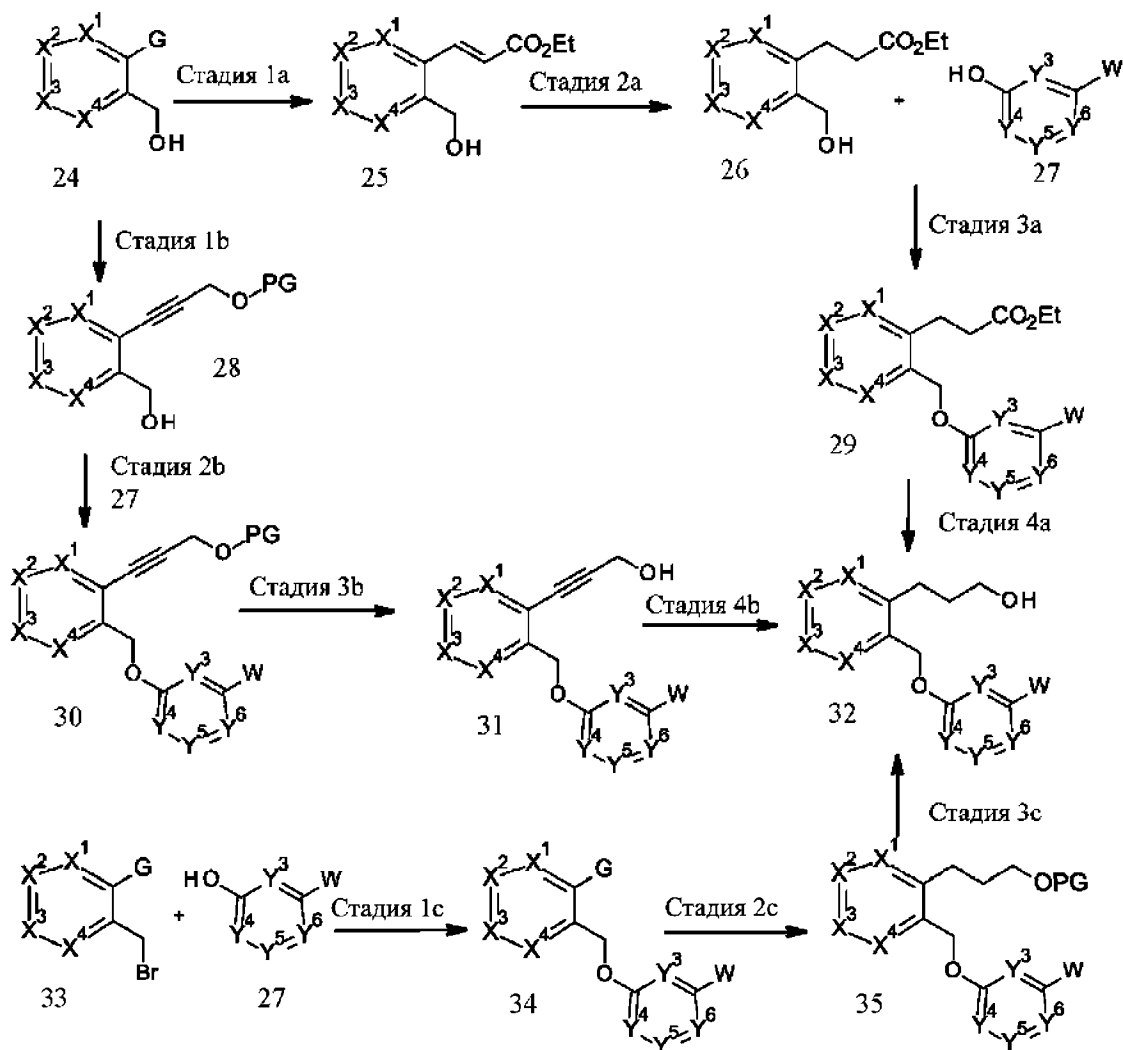
15 бороната 8 или 9, соответственно.

Схема 2



На схеме 2 показан синтез промежуточных соединений 15, 18, 22 и 23, которые также используют при получении соединений по данному изобретению. Бромид 10 превращают в нитрил 11 на стадии 1 с применением цианида цинка и катализатора на основе палладия при повышенной температуре. Нитрильное промежуточное соединение 11 превращают в сложноэфирное промежуточное соединение 12 на стадии 2а с применением тионилхлорида в спиртовом растворе при повышенной температуре, затем фтор замещают в реакции  $S_NAr$  на стадии 3а с амином 13 и карбонатным основанием при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 14. Нитрогруппу затем восстанавливают на стадии 4а в атмосфере водорода с применением катализатора Линдлара (5% Pd) в метаноле с получением промежуточного соединения 15. Промежуточное соединение 15 может быть приведено во взаимодействие с 2-хлорацетилхлоридом с применением третичного аминного основания с получением 2-хлорметилимидазольного промежуточного соединения 23.

Чтобы получить доступ к тетразольным промежуточным соединениям, промежуточное соединение 11 подвергают реакции  $S_NAr$  с амином 13 на стадии 2b с применением аминного основания с получением промежуточного соединения 16, которое затем превращают в тетразольное промежуточное соединение 17 с применением азид трибутилолова при повышенной температуре на стадии 3b. Нитрогруппу затем восстанавливают на стадии 4b под давлением водорода (4 бара) с применением катализатора палладий на углеводе с получением промежуточного соединения 18. В качестве альтернативы промежуточное соединение 11 подвергают взаимодействию с азидом трибутилолова при повышенной температуре на стадии 2с с получением тетразольного промежуточного соединения 19, которое затем защищают на стадии 3с по азоту тетразола с помощью такой группы, как SEM (триметилсилилэтоксиметил) с получением промежуточного соединения 20. Фтор замещают в реакции  $S_NAr$  на стадии 4с амином 13 и третичным аминным основанием с получением промежуточного соединения 21, затем восстановление нитрогруппы на стадии 5с с применением железа в уксусной кислоте при повышенной температуре позволяет получить защищенное тетразольное промежуточное соединение 22.



G = Br, I; W = Cl, Br

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX;

PG = защитная группа, например TBS (трет-бутилдиметилсилил)

Схема 3

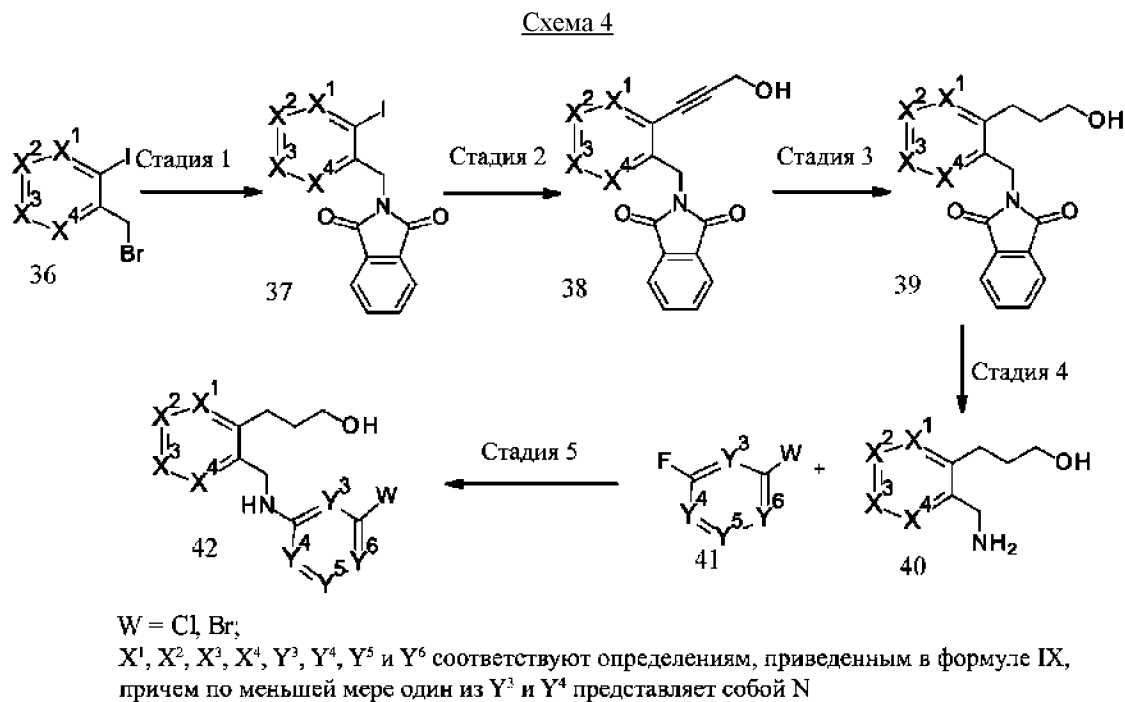
На схеме 3 показаны три пути синтеза промежуточного соединения 32, которое используют при  
 5 получении соединений по данному изобретению. На стадии 1а первого пути галогенидное промежуточное  
 соединение 24 подвергают сочетанию Хека с этилакрилатом с применением ацетата палладия и  
 карбонатного основания при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 25,  
 которое затем подвергают восстановлению олефина в атмосфере водорода (40 фунтов/кв. дюйм) на стадии  
 2а с получением промежуточного соединения 26. На стадии 3а спиртовую группу промежуточного  
 10 соединения 26 превращают в бромид с применением PBr<sub>3</sub>, затем подвергают реакции с промежуточным  
 соединением 27 и Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 29.  
 Восстановление сложноэфирной группы с помощью LiBH<sub>4</sub> на стадии 4а позволяет получить промежуточное  
 соединение 32.

Во втором пути промежуточное соединение 33 (которое может быть получено из промежуточного  
 15 соединения 24 с применением PBr<sub>3</sub>) сначала на стадии 1с подвергают взаимодействию с промежуточным  
 соединением 27 с применением Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при повышенной температуре с получением промежуточного  
 соединения 34, которое затем на стадии 2с подвергают сочетанию Негиши с бром-[3-[трет-

бутил(диметил)силил]оксипропил]цинком и катализатором на основе палладия при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 35. Снятие защиты с применением TBAF на стадии 3с затем позволяет получить промежуточное соединение 32.

В третьем пути промежуточное соединение 24 подвергают сочетанию Соногаширы с трет-бутилдиметил(2-пропинилокси)силаном с применением катализатора на основе палладия и третичного аминного основания на стадии 1b с получением промежуточного соединения 28, которое затем подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 27 с получением промежуточного соединения 30. Снятие защиты с применением TBAF на стадии 3b и затем гидрирование алкина с применением оксида платины в атмосфере водорода на стадии 4b позволяет получить промежуточное соединение 32.

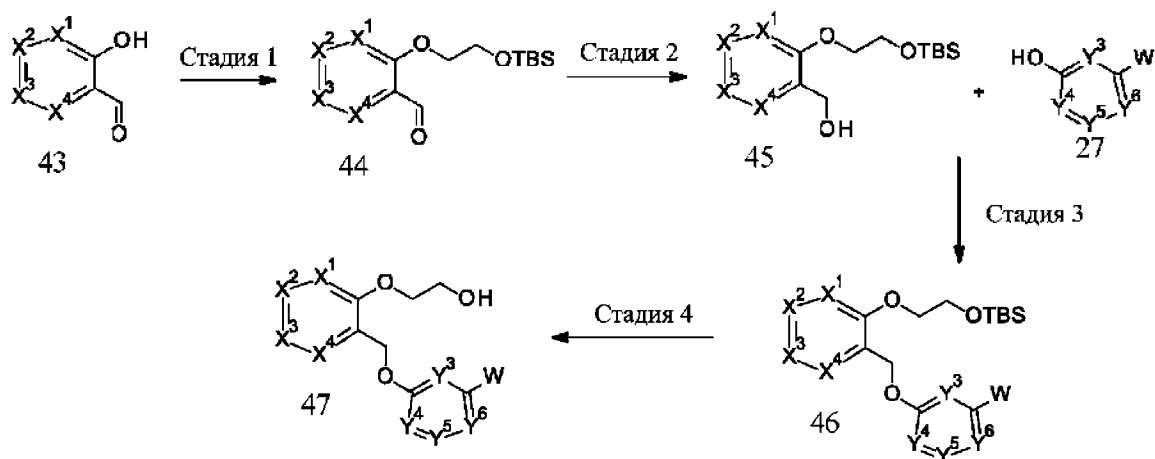
10



На схеме 4 показан синтез промежуточного соединения 42, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 бромидное промежуточное соединение 36 подвергают взаимодействию с фталимидом калия при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 37. На стадии 2 сочетание Соногаширы с пропаргиловым спиртом позволяет получить алкиновое промежуточное соединение 38. На стадии 3 алкин промежуточного соединения 38 восстанавливают с родиевым катализатором при повышенной температуре под давлением водорода (90 фунтов/кв. дюйм) с получением промежуточного соединения 39. Фталимидную группу подвергают взаимодействию с гидразином при повышенной температуре с получением амина 40 на стадии 4, который затем подвергают реакции  $S_NAr$  с промежуточным соединением 41 с применением DIPEA при повышенной температуре на стадии 5 с получением промежуточного соединения 42.

Схема 5



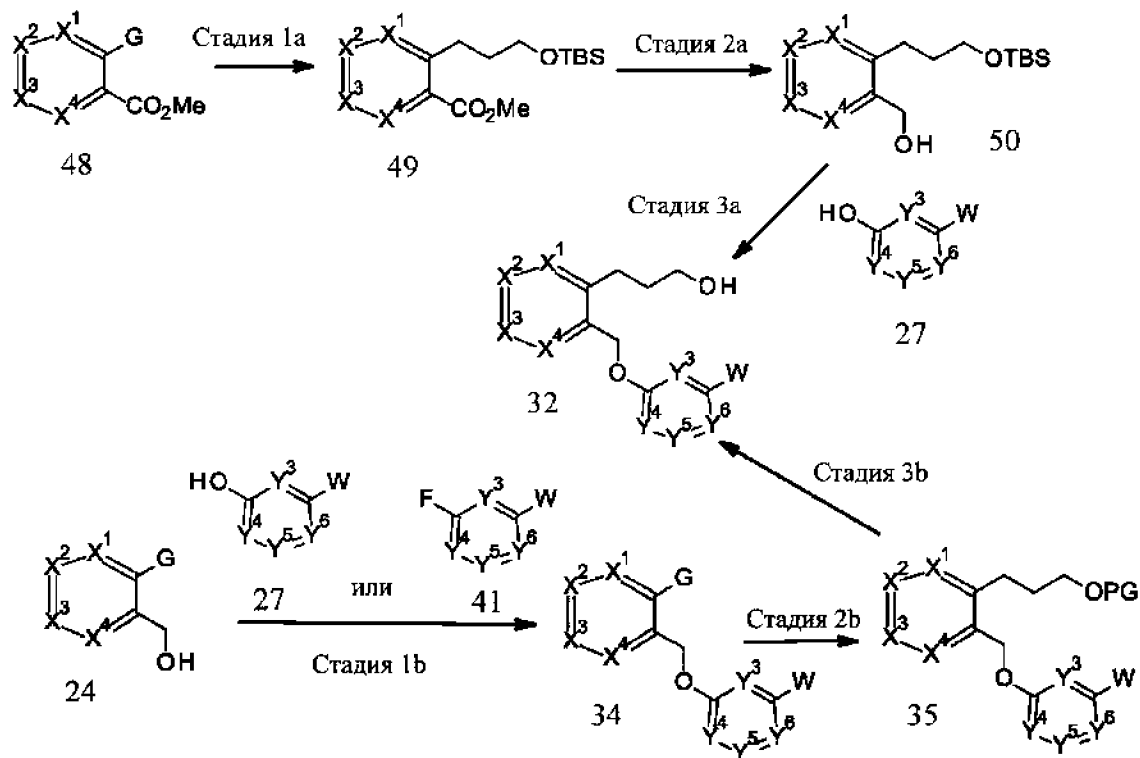


W = Cl, Br;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

На схеме 5 показан синтез промежуточного соединения 47, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 промежуточное соединение 43 подвергают взаимодействию с (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсиланом с применением карбонатного основания при повышенной температуре. Альдегид промежуточного соединения 44 восстанавливают на стадии 2 с применением боргидрида натрия с получением спирта 45, который затем подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 27 на стадии 3 с получением промежуточного соединения 46. Удаление трет-бутилдиметилсилильной группы на стадии 4 с помощью TBAF позволяет получить промежуточное соединение 47.

10



G = Br, I; W = Cl, Br;

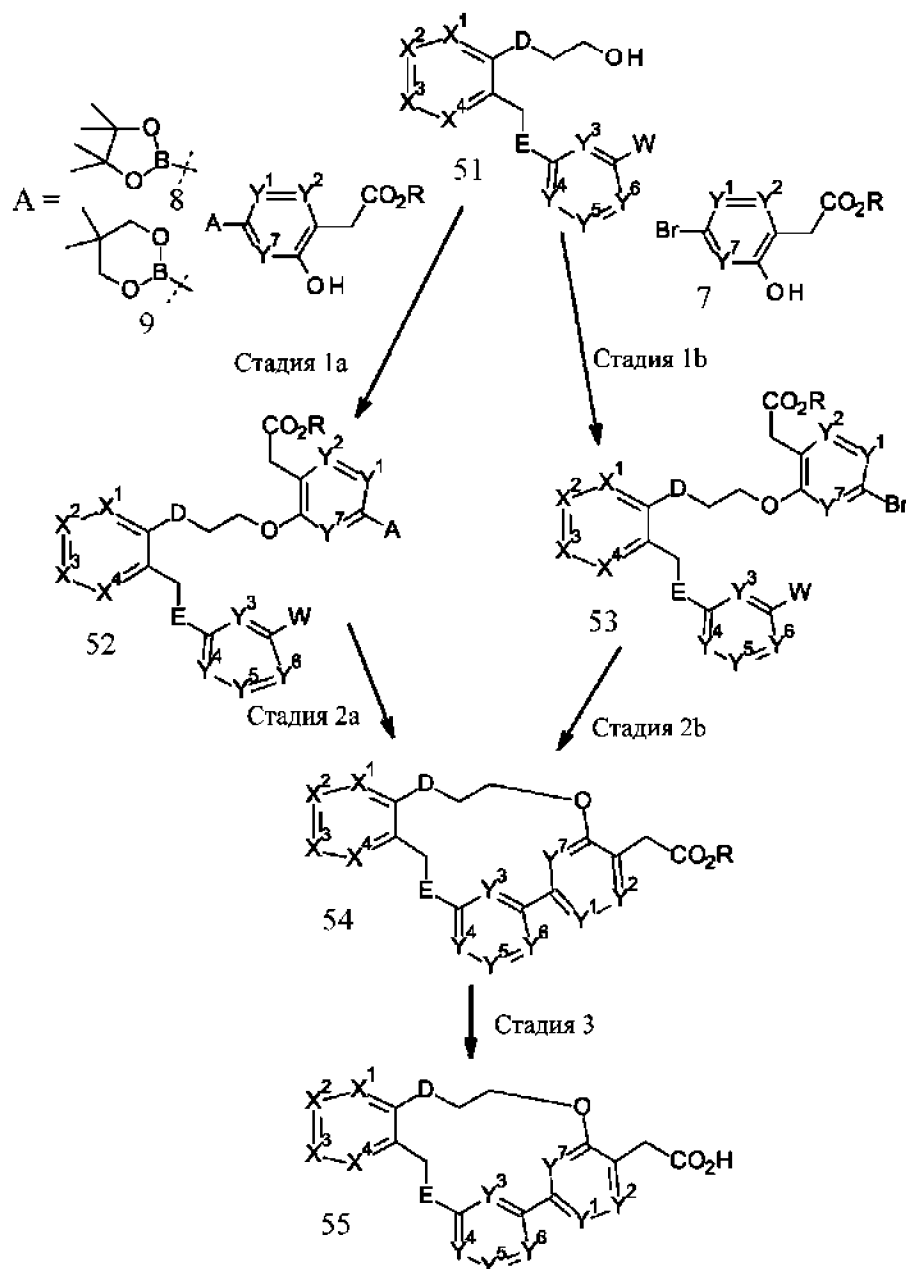
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX;

PG = защитная группа, например TBS (трет-бутилдиметилсилил)

Схема 6

Промежуточное соединение 32, описанное на схеме 3, может быть получено альтернативными путями, показанными на схеме 6. На стадии 1а промежуточное соединение 48 подвергают сочетанию Негиши с бром-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]цинком и катализатором на основе палладия при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 49, которое затем восстанавливают до спиртового промежуточного соединения 50 на стадии 2а с применением алюмогидрида лития. На стадии 3а промежуточное соединение 50 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 27 в условиях Мицунобу с получением промежуточного соединения 32.

В качестве альтернативы промежуточное соединение 24 подвергают взаимодействию либо с промежуточным соединением 27 в условиях Мицунобу, либо с *трет*-бутоксидом калия и арилфторидным промежуточным соединением 41 с получением промежуточного соединения 34 на стадии 1b. Стадии 2b и 3b являются такими, как описано на схеме 3 (сочетание Негиши с бром-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]цинком с последующим снятием защиты с получением промежуточного соединения 32).

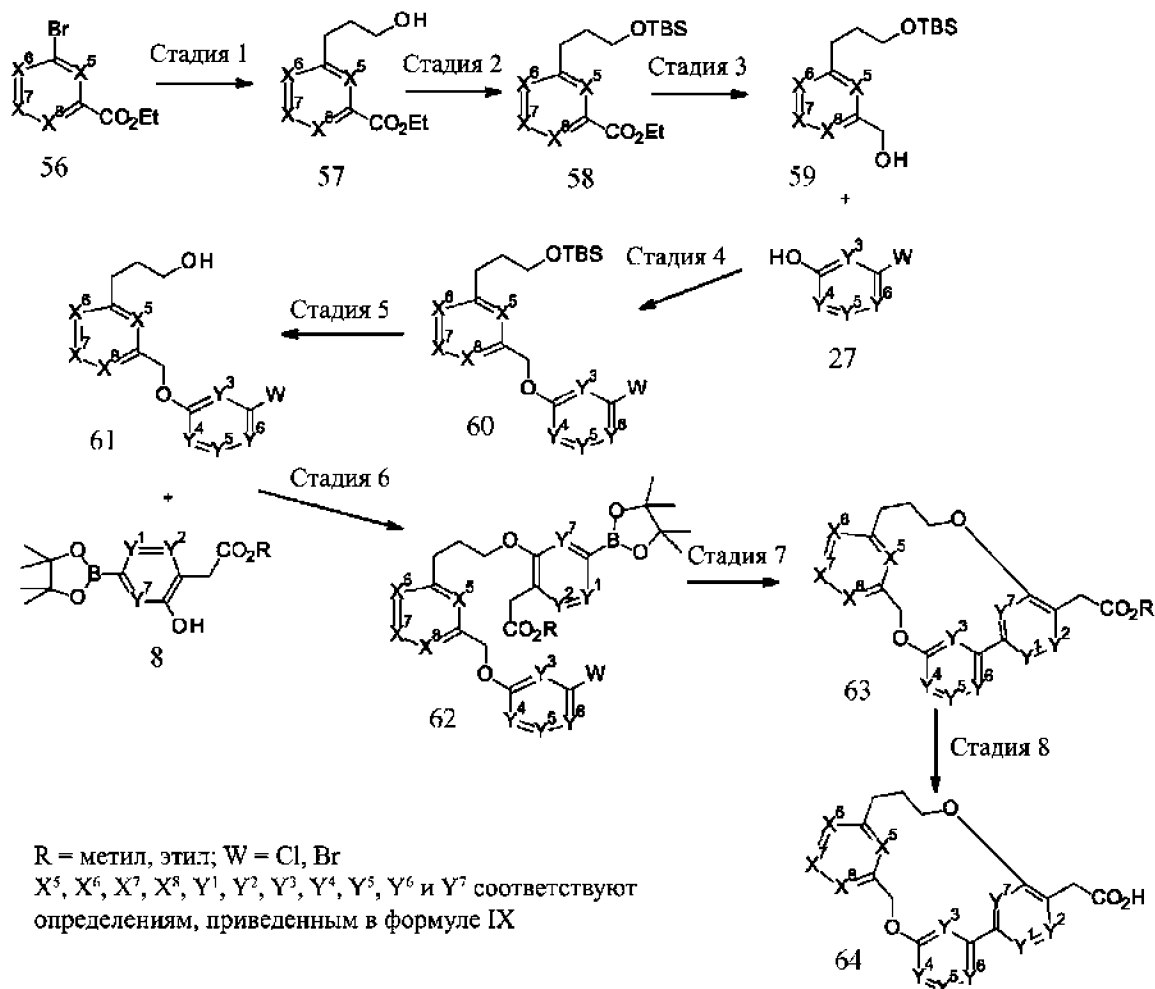


R = метил, этил; D = -CH<sub>2</sub>-, -O- или отсутствует;  
W = Br, Cl  
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют  
определениям, приведенным в формуле IX

На схеме 7 показаны два пути синтеза промежуточного соединения 55, которое используют при получении соединений по данному изобретению. В первом пути промежуточное соединение 51 подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 8 или 9 с получением промежуточного соединения 52 на стадии 1а. На стадии 2а промежуточное соединение 52 затем подвергают внутримолекулярному кросс-сочетанию с катализатором на основе палладия с получением макроциклического промежуточного соединения 54. Во втором пути промежуточное соединение 51 подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 7 с получением промежуточного соединения 53 на стадии 1б, а затем катализируемое палладием внутримолекулярное сочетание Штилле при повышенной температуре на стадии 2б позволяет получить промежуточное соединение 54. Сложноэфирную группу промежуточного соединения

54 гидролизуют на стадии 3 с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода с получением промежуточного соединения 55.

Схема 8

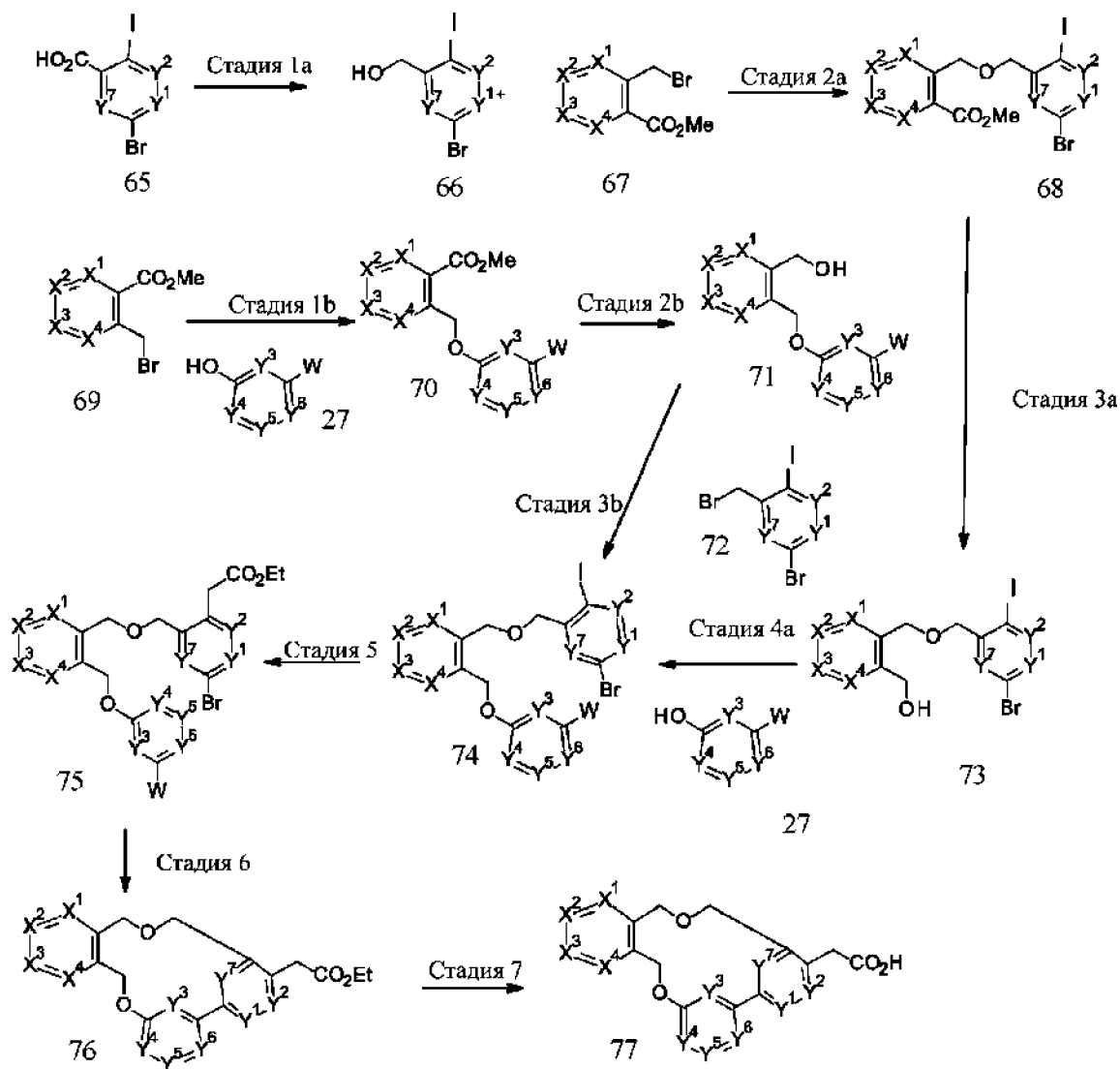


5

На схеме 8 показан синтез промежуточного соединения 64, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 промежуточное соединение 56 подвергают восстановительному сочетанию с 3-бром-1-пропанолом при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 57, которое затем защищают группой TBS на стадии 2 с получением промежуточного соединения 58. Восстановление сложного эфира боргидридом лития затем позволяет получить спиртовое промежуточное соединение 59 на стадии 3, которое затем подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 27 на стадии 4 с получением промежуточного соединения 60. Удаление защитной группы TBS с помощью TBAF позволяет получить промежуточное соединение 61 на стадии 5, которое затем подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 8 на стадии 6 с получением промежуточного соединения 62. На стадии 7 промежуточное соединение 62 циклизуют с применением катализатора на основе палладия и фосфата калия с получением промежуточного соединения 63, которое затем гидролизуют на стадии 8 с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода с получением кислотного промежуточного соединения 64.

20

Схема 9



W – Cl, Br

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

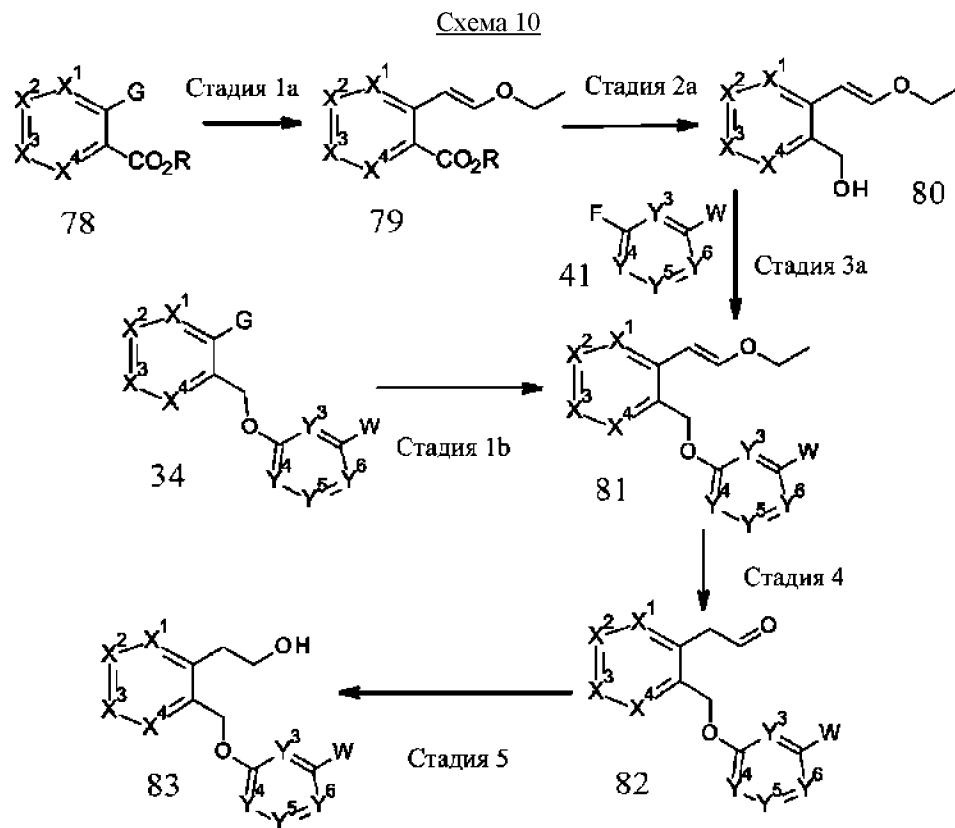
На схеме 9 показан синтез промежуточного соединения 77, которое используют при получении соединений по данному изобретению, и показаны два пути синтеза общего промежуточного соединения 74.

В первом пути синтеза промежуточного соединения 74 на стадии 1а кислотное промежуточное соединение 65 восстанавливают с применением боран-диметилсульфидного комплекса с получением спиртового промежуточного соединения 66, которое затем подвергают реакции с гидридом натрия и бромидным промежуточным соединением 67 на стадии 2а с получением промежуточного соединения 68. На стадии 3а восстановление боргидрида лития позволяет получить промежуточное соединение 73, которое затем подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 27 с получением промежуточного соединения 74 на стадии 4а.

Во втором пути синтеза промежуточного соединения 74 на стадии 1b алкилбромидное промежуточное соединение 69 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 27 с применением карбоната серебра при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 70. На стадии 2b сложный эфир промежуточного соединения 70 восстанавливают боргидридом лития с получением спирта 71, который затем подвергают взаимодействию с алкилбромидом 72 с применением трет-бутоксид калия с получением промежуточного соединения 74 на стадии 3b.

На стадии 5 промежуточное соединение 74 подвергают сочетанию с этилдиазоацетатом с применением катализатора на основе палладия при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 75. На стадии 6 внутримолекулярное сочетание Штилле с катализатором на основе палладия при повышенной температуре позволяет получить промежуточное соединение 76. В качестве альтернативы 5 стадию 6 выполняют путем сочетания «one-pot» с бис(неопентилгликолато)дибором с применением катализатора на основе палладия и пивалата калия и внутримолекулярного кросс-сочетания с получением циклического промежуточного соединения 76. Промежуточное соединение 76 затем гидролизуют с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода на стадии 7 с получением кислотного промежуточного соединения 77.

10



На схеме 10 показано получение промежуточного соединения 83, которое используют при получении соединений по данному изобретению. Показаны два пути синтеза общего промежуточного соединения 81. В первом пути промежуточное соединение 78 подвергают сочетанию с 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом с применением катализатора на основе палладия и карбонатного основания при повышенной температуре на стадии 1а с получением промежуточного соединения 79. На стадии 2а сложный эфир обрабатывают восстанавливающим агентом, таким как диизобутилалюминия гидрид, с получением спирта 80, затем подвергают взаимодействию с арилфторидом 41 с применением сильного органического основания, такого как трет-бутоксид калия, с получением промежуточного соединения 81. В первом пути промежуточное соединение 34 (см. схему 3) сначала подвергают сочетанию с пинаколовым эфиром (E)-1-этоксиэтилен-2-бороновой кислоты с применением

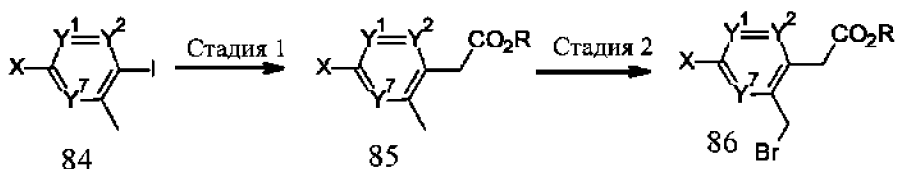
15

20

катализатора на основе палладия и неорганического основания при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 81 на стадии 1b.

На стадии 4 промежуточное соединение 81 обрабатывают HCl в органическом растворителе с получением альдегида 82, который затем восстанавливают с помощью NaBH<sub>4</sub> на стадии 3 с получением спиртового промежуточного соединения 83. В качестве альтернативы промежуточное соединение 81 может быть превращено в промежуточное соединение 83 за одну стадию с применением ацетата ртути и NaBH<sub>4</sub>.

Схема 11



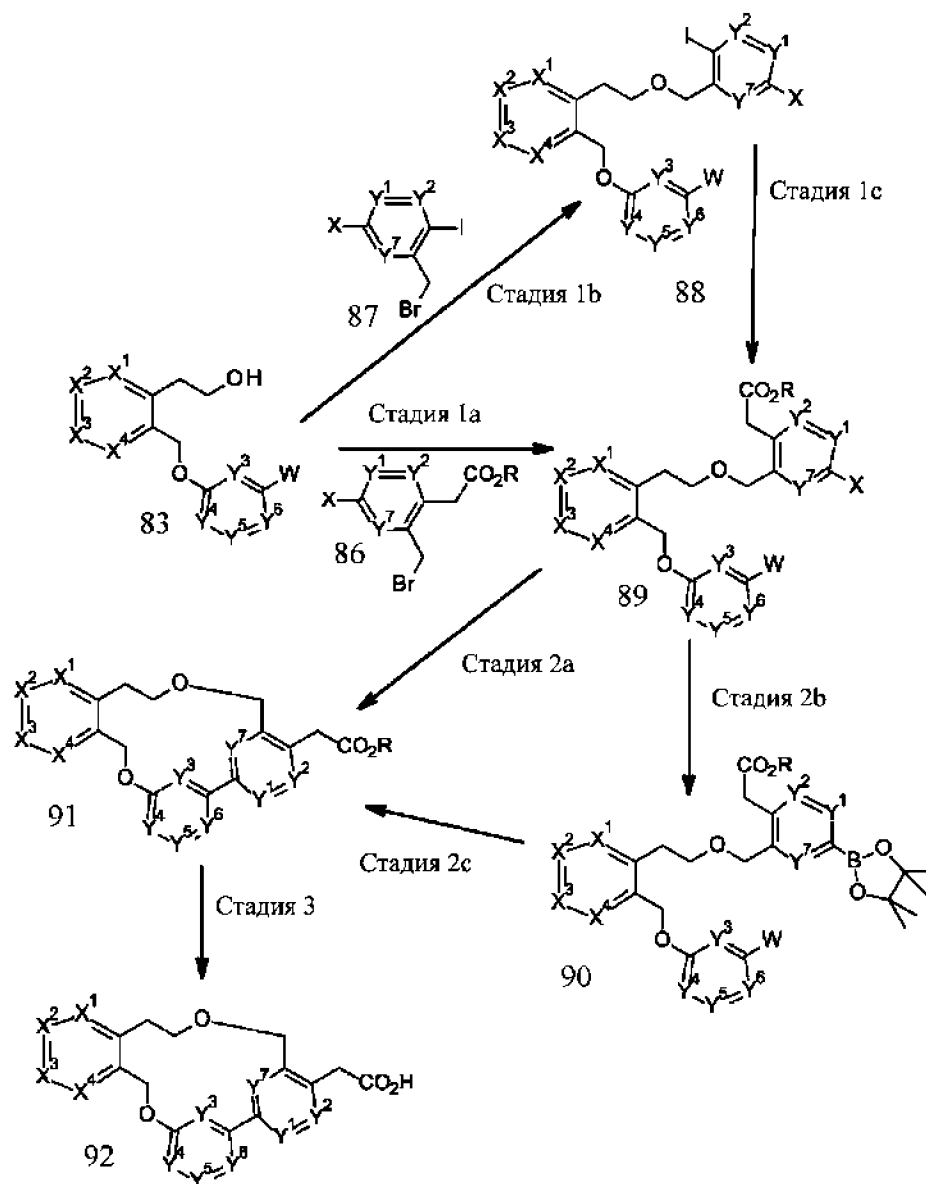
X = Br, I; R = метил, этил;

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

10 На схеме 11 показано получение промежуточного соединения 86, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 арилиодид 84 подвергают сочетанию Негishi с (2-этокси-2-оксоэтил)цинк(II) бромидом и катализатором на основе палладия при повышенной температуре. На стадии 2 промежуточное соединение 85 подвергают фотохимическому броминированию с N-бромсукцинимидом в поточном реакторе с получением бромидного промежуточного соединения 86.

15

Схема 12



X = Br, I; W = Cl, Br

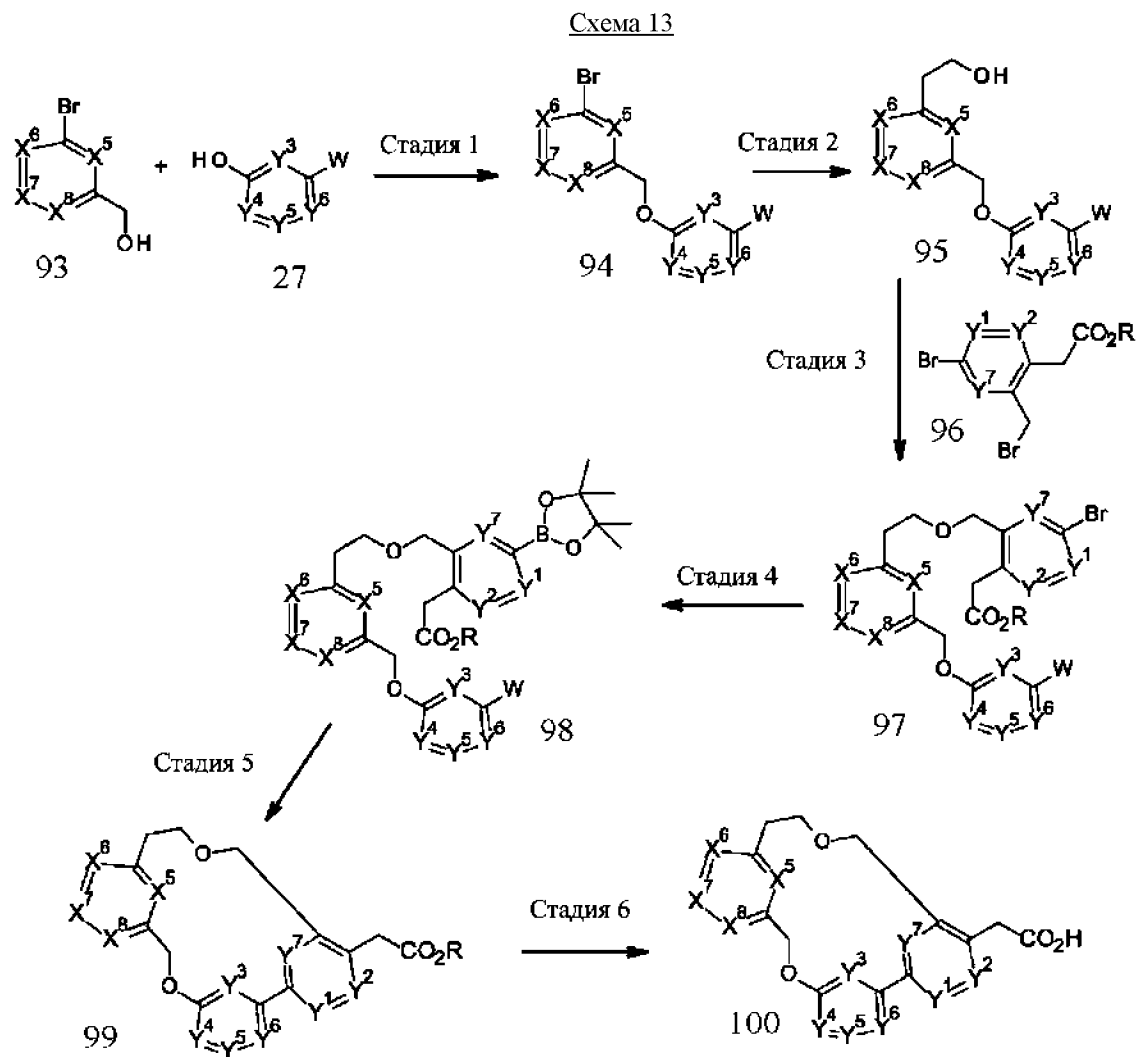
R = метил, этил;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

На схеме 12 показано несколько путей получения промежуточного соединения 92, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1а промежуточное соединение 83 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 86 с применением 2,6-ди-трет-  
 5 бутилпиридина и трифторметансульфоната серебра с получением промежуточного соединения 89. В качестве альтернативы промежуточное соединение 83 может быть сначала на стадии 1b подвергнуто взаимодействию с алкилбромидом 87 в условиях, похожих на стадию 1а, с получением промежуточного соединения 88, которое затем подвергают сочетанию Негиши на стадии 1с с (2-этокси-2-оксоэтил)цинка бромидом и катализатором на основе палладия при повышенной температуре с получением  
 10 промежуточного соединения 89. На стадии 2а промежуточное соединение 89 подвергают внутримолекулярному сочетанию Штилле с катализатором на основе палладия при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 91. В качестве альтернативы на стадии 2b бромид 89 превращают в бороновое сложноэфирное промежуточное соединение 90 путем кросс-сочетания с



бис(пинаколато)дибором, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и ацетатом калия при повышенной температуре, которое затем на стадии 2с циклизуют посредством внутримолекулярного кросс-сочетания с катализатором на основе палладия с получением макроциклического промежуточного соединения 91 (стадии 2b и 2с могут быть осуществлены в виде одной стадии реакции). В конце, на стадии 3, сложный эфир гидролизуют с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода с получением кислотного промежуточного соединения 92.

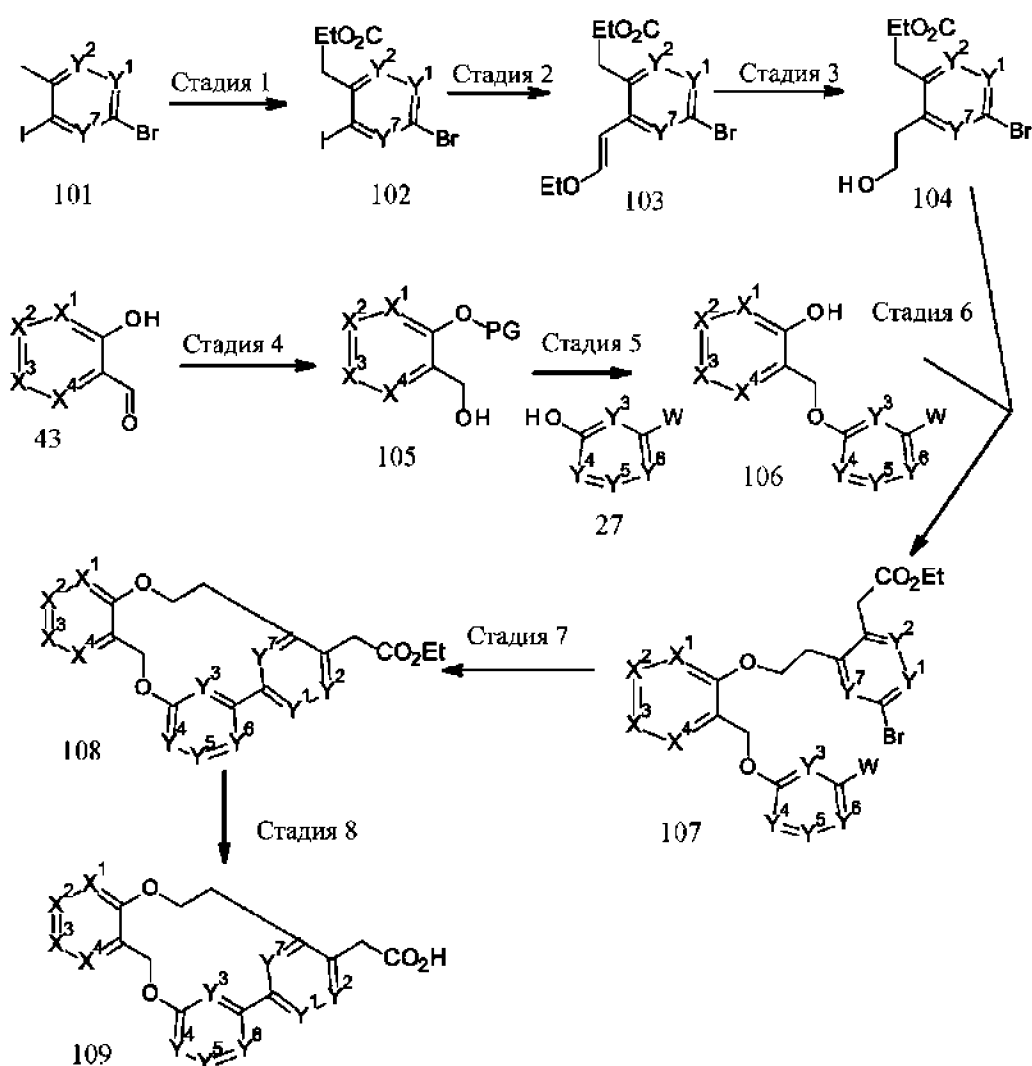


10 На схеме 13 показано получение промежуточного соединения 100, которое используют при получении соединений по данному изобретению. Промежуточное соединение 93 сначала подвергают сочетанию с промежуточным соединением 27 с применением условий Мицунобу с получением промежуточного соединения 94 на стадии 1. На стадии 2 промежуточное соединение 94 подвергают сочетанию с бромэтанолом с применением никелевого и иридиевого катализаторов и облучением реакции синим светом (456 нм) с получением промежуточного соединения 95. В качестве альтернативы промежуточное соединение 95 получают аналогично путем синтеза, представленным при получении промежуточного соединения 83 на схеме 10, начиная с промежуточного соединения 93 вместо промежуточного соединения 78. На стадии 3 промежуточное соединение 95 подвергают взаимодействию с

15

промежуточным соединением 96 с применением 2,6-ди-трет-бутилпиридина и трифторметансульфоната серебра с получением промежуточного соединения 97. На стадии 4 бромидное промежуточное соединение 97 превращают в бороновое сложноэфирное промежуточное соединение 98 путем кросс-сочетания с бис(пинаколато)дигбором, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и ацетатом калия при повышенной температуре. На стадии 5 промежуточное соединение 98 затем подвергают внутримолекулярному кросс-сочетанию с катализатором на основе палладия с получением макроциклического промежуточного соединения 99. В качестве альтернативы промежуточное соединение 97 превращают за одну стадию в промежуточное соединение 99 посредством внутримолекулярного сочетания Штилле с применением гексаметилдиолова и катализатора на основе палладия при повышенной температуре. Промежуточное соединение 99 затем гидролизуют с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода на стадии 6 с получением кислотного промежуточного соединения 100.

Схема 14



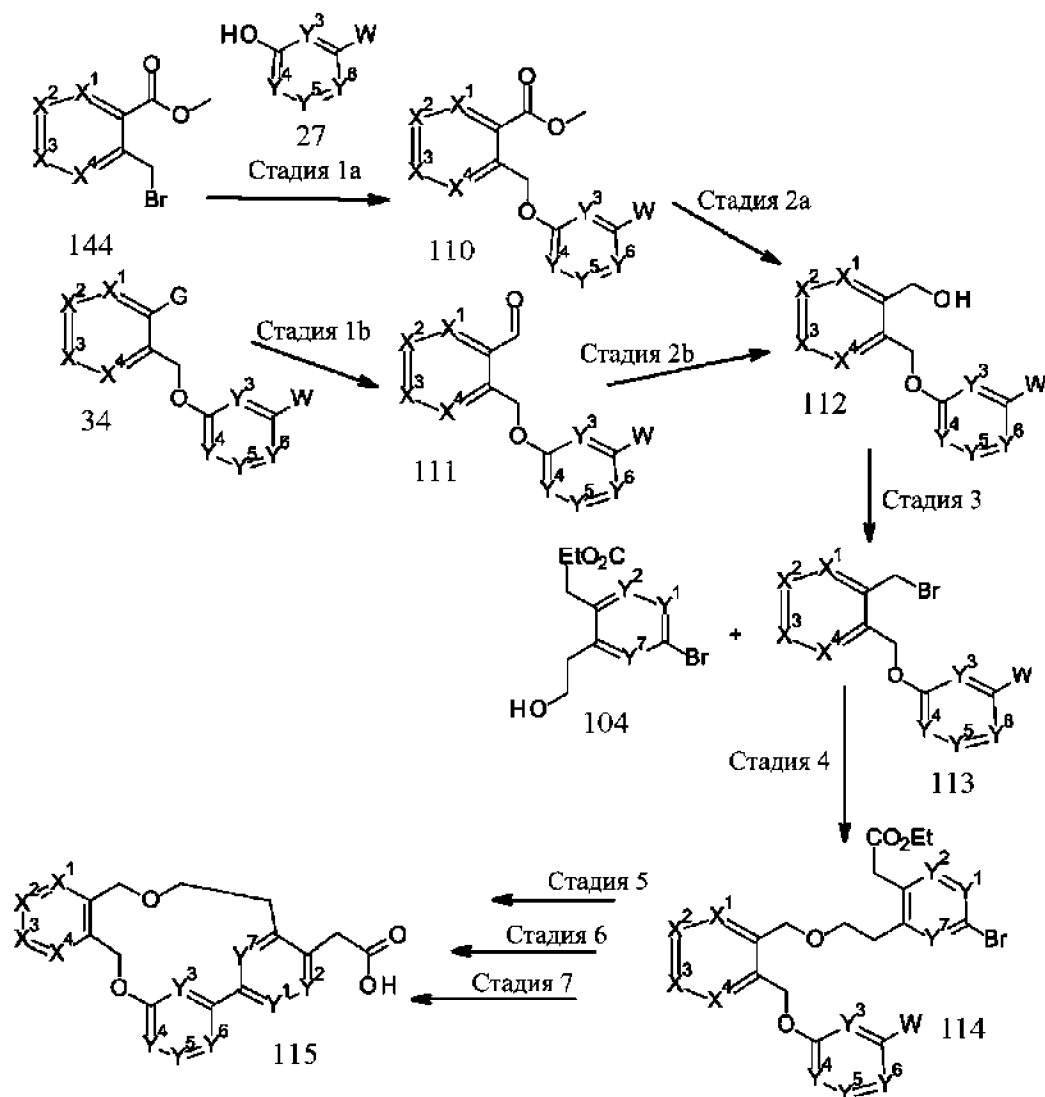
W = Cl, Br, PG = защитная группа, например, SEM (триметилсилилэтоксиметил)

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

15 На схеме 14 показано получение промежуточного соединения 109, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 промежуточное соединение 101 подвергают радикальному бромированию с N-бромсукцинимидом при повышенной температуре, затем подвергают взаимодействию с триметилсилилцианидом и TBAF, затем обрабатывают серной кислотой в водном

растворе EtOH при повышенной температуре с получением сложноэфирного промежуточного соединения 102. На стадии 2 промежуточное соединение 102 подвергают сочетанию с пинаколовым эфиром (E)-1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты с применением катализатора на основе палладия и карбонатного основания с получением промежуточного соединения 103, которое затем превращают в спирт 104 на стадии 3 с применением ацетата ртути и боргидрида натрия. Отдельно альдегидное промежуточное соединение 43 сначала защищают, например группой SEM, а затем восстанавливают боргидридом натрия на стадии 4 с получением промежуточного соединения 105. На стадии 5 промежуточное соединение 105 подвергают реакции Мицунобу с промежуточным соединением 27 с получением промежуточного соединения 106. Промежуточные соединения 104 и 106 подвергают сочетанию посредством реакции Мицунобу с получением промежуточного соединения 107, которое затем подвергают внутримолекулярной циклизации на стадии 7 аналогично стадии 2a (сочетание Штилле «one-pot») или стадиях 2b и 2c (борилирование с последующим катализируемым Pd кросс-сочетанием) на схеме 12 с получением промежуточного соединения 108. Гидролиз сложного эфира с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в ACN/воде на стадии 8 затем позволяет получить промежуточное соединение 109.

Схема 15

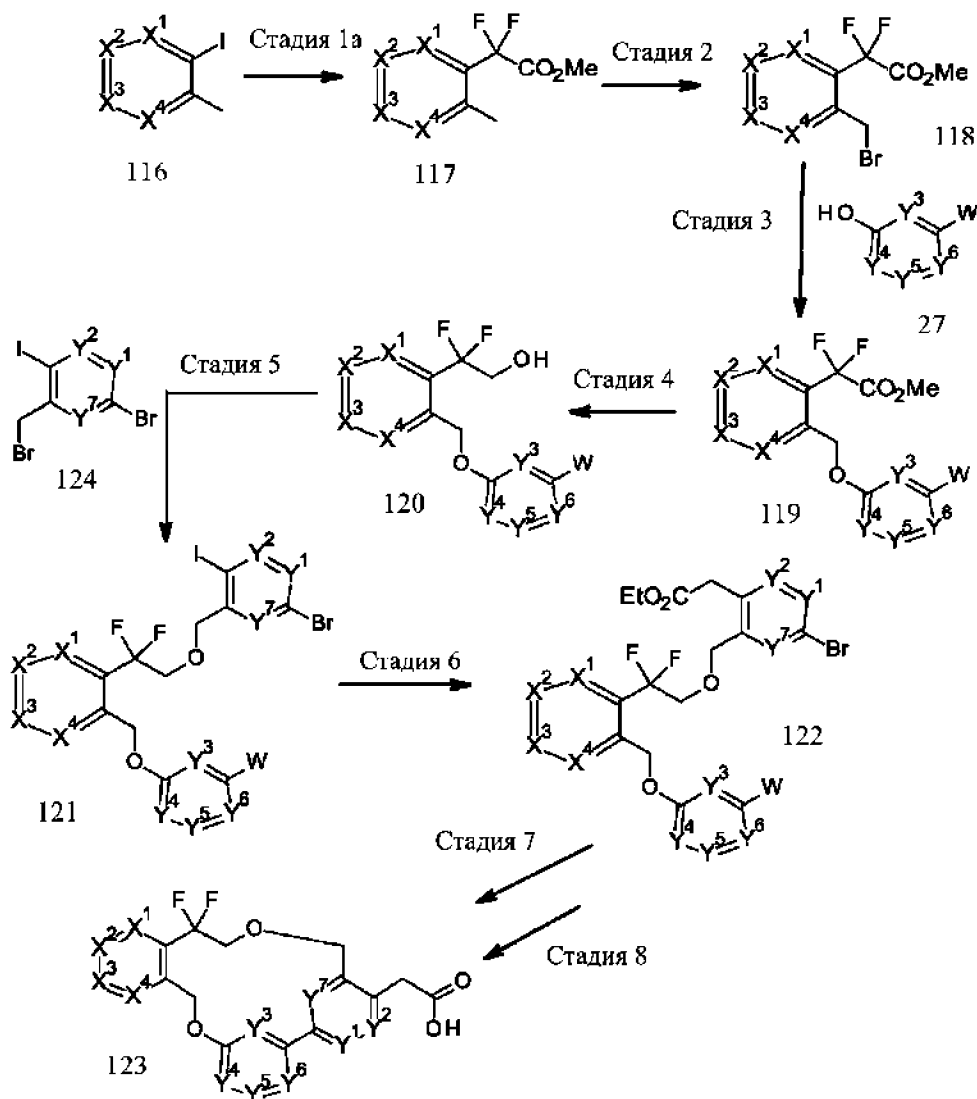


G = Br, I; W = Cl, Br;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям,  
 приведенным в формуле IX

На схеме 15 показано получение промежуточного соединения 115, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1a алкилбромидное промежуточное соединение 144 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 27 с применением карбоната серебра при повышенной температуре с последующим восстановлением сложного эфира с применением Red-Al® на стадии 2a с получением промежуточного соединения 112. В качестве альтернативы промежуточное соединение 34 карбонилируют на стадии 1b с применением формиата калия и катализатора на основе палладия с получением промежуточного соединения 111 с последующим восстановлением альдегида на стадии 2b с применением NaBH<sub>4</sub> с получением промежуточного соединения 112. На стадии 3 спирт промежуточного соединения 112 превращают в алкилбромид с применением СВBr<sub>4</sub> и трифенилфосфина с получением промежуточного соединения 113. На стадии 4, промежуточные соединения 113 и 104 подвергают взаимодействию с трифторметансульфонатом серебра с получением промежуточного соединения 114. Промежуточное соединение 114 затем подвергают внутримолекулярной циклизации на стадии 5 способом, аналогичным стадии 2a (сочетание Штилле «one-pot») на схеме 12, или на стадиях 5 и 6 способом, аналогичным стадиям 2b и 2c (борилирование с последующим Pd-катализируемым кросс-сочетанием) на схеме 12. Полученный сложный эфир гидролизуют на стадии 7 с применением либо водного

раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода с получением промежуточного соединения 115.

Схема 16



W = Cl, Br;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям,  
 приведенным в формуле IX

5

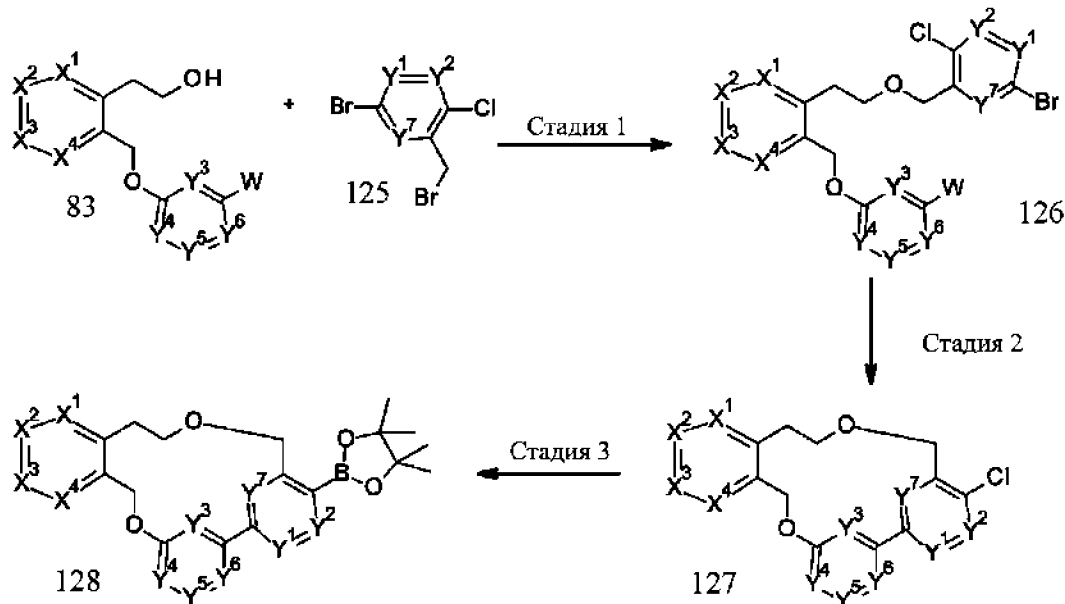
На схеме 16 показано получение промежуточного соединения 123, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 промежуточное соединение 116 подвергают взаимодействию с метил-бромдифторацетатом и медью с получением промежуточного соединения 117, которое затем фотохимически броморируют на стадии 2 с применением N-бромсукцинимид в поточном реакторе с получением алкилбромидного промежуточного соединения 118. На стадии 3 промежуточное соединение 118 подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 27 с применением фосфатного основания при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 119, которое затем подвергают восстановлению с помощью LiBH<sub>4</sub> на стадии 4 с получением спиртового промежуточного соединения 120. На стадии 5 промежуточное соединение 120 обрабатывают с помощью NaNH и подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 124 с получением промежуточного соединения 121. На стадии 6 промежуточное соединение 121 подвергают сочетанию Негиши с (2-этокси-2-оксоэтил)цинк бромидом и катализатором на основе палладия при повышенной температуре с получением

10

15

промежуточного соединения 122. Промежуточное соединение 122 затем подвергают внутримолекулярной циклизации на стадии 7 способом, аналогичным стадии 2а (сочетание Штилле «one-pot») или стадиям 2b и 2с (борилирование с последующим Pd-катализируемым кросс-сочетанием) на схеме 12. Гидролиз сложного эфира с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в ACN/воде на стадии 8 затем позволяет получить промежуточное соединение 123.

Схема 17

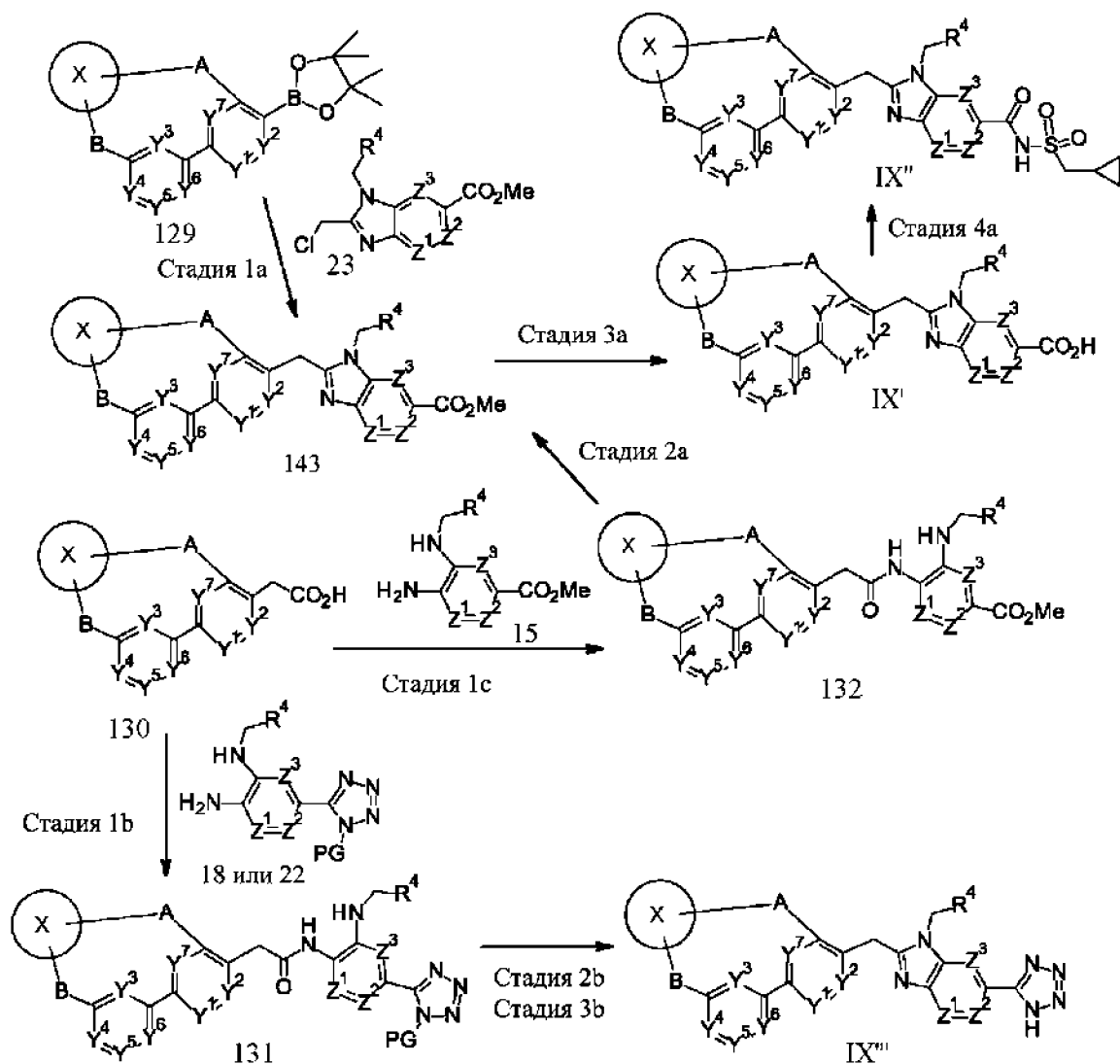


W = Cl, Br;  
X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

На схеме 17 показано получение боронатного промежуточного соединения 128, которое используют при получении соединений по данному изобретению. На стадии 1 промежуточное соединение 83 подвергают взаимодействию с алкилбромидным промежуточным соединением 125 с применением трифторметансульфоната серебра с получением промежуточного соединения 126, которое затем подвергают внутримолекулярной циклизации на стадии 2 способом, аналогичным стадии 2а (сочетание Штилле «one-pot») или стадиям 2b и 2с (борилирование с последующим Pd-катализируемым кросс-сочетанием) на схеме 12. Наконец, на стадии 3, промежуточное соединение 127 подвергают сочетанию с бис(пинаколато)дибороном с применением катализатора на основе палладия и ацетата калия при повышенной температуре с получением боронатного промежуточного соединения 128.

20

Схема 18



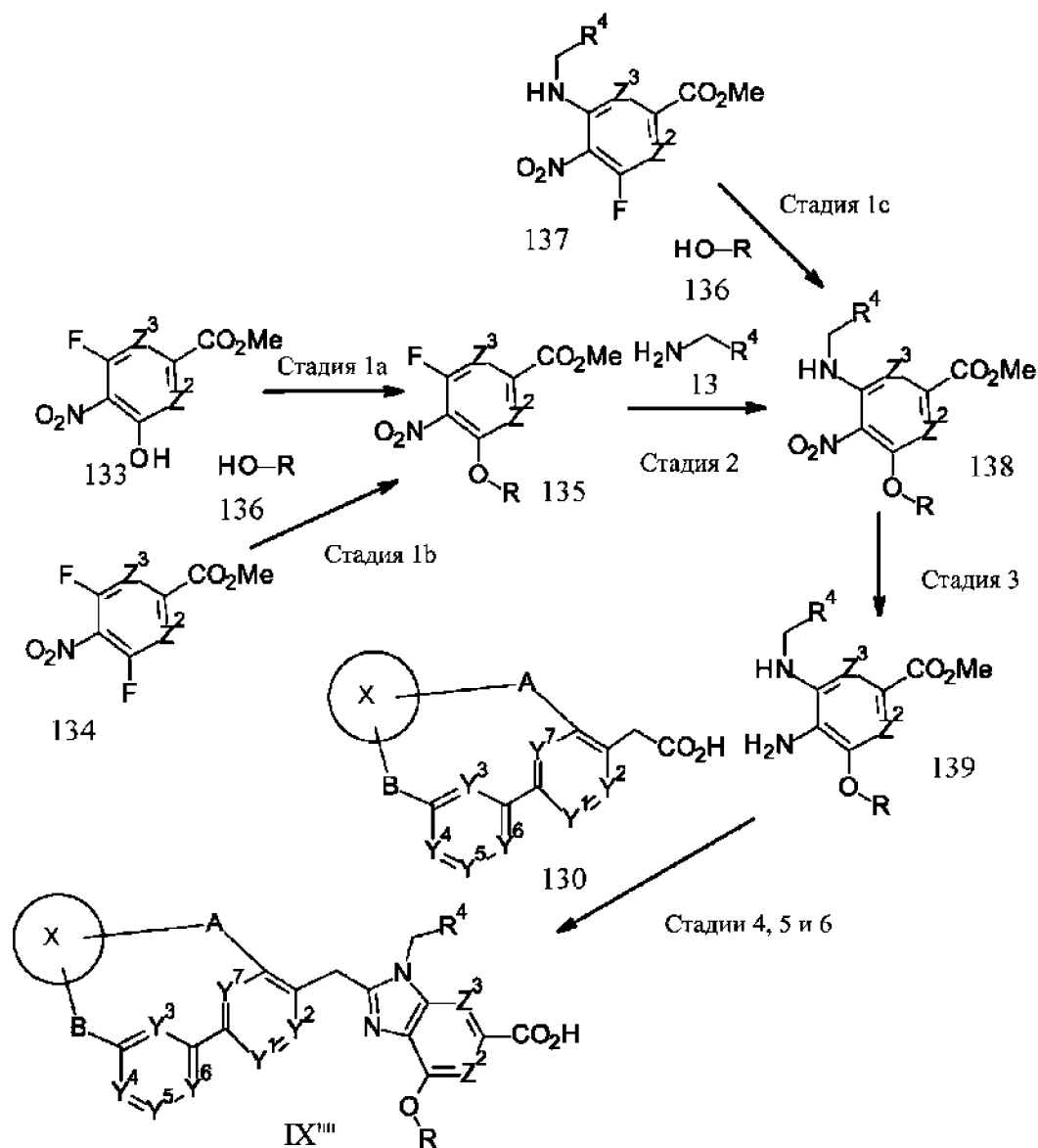
X, A, B, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, R<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX  
 PG = H или защитная группа, например, SEM (триметилсилилоксиметил)

На схеме 18 показано получение соединений по данному изобретению рядом различных путей либо из промежуточного соединения 129 (общая формула, которая охватывает промежуточное соединение 128), либо из промежуточного соединения 130 (общая формула, которая охватывает промежуточные соединения 55, 64, 77, 92, 100, 109, 115 и 123).

Для получения кислотных соединений формулы IX' промежуточное соединение 129 подвергают сочетанию с хлорметилимидазольным промежуточным соединением 23 на стадии 1a с применением катализатора на основе палладия и фосфатного основания при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 143, затем на стадии 3a сложный эфир гидролизуют с применением либо водного раствора LiOH, либо гуанидинового основания в смеси ACN/вода при повышенной температуре с получением кислоты формулы IX'. В качестве альтернативы кислотное промежуточное соединение 130 подвергают сочетанию с промежуточным соединением 15 на стадии 1c с амидным реагентом для сочетания, таким как EDC или NATU с получением промежуточного соединения 132. Промежуточное соединение 132 затем циклизуют на стадии 2a с применением уксусной кислоты при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 143, затем сложный эфир гидролизуют, как описано на стадии 3a.

Соединения формулы IX'' получают на стадии 4a путем сочетания кислоты формулы IX' с циклопропилметансульфонамидом с применением EDC и 4-диметиламинопиридина.

Соединения формулы IX''' получают путем сочетания промежуточного соединения 130 с промежуточным соединением 18 (без защитной группы для азота тетразола, такой как SEM) или 22 (с защитной группой для азота тетразола) с применением NATU на стадии 1b с получением промежуточного соединения 131, затем на стадии 2b циклизация с уксусной кислотой при повышенной температуре (затем при необходимости стадия 3b — снятие защиты с тетразола, например с применением TBAF для удаления группы SEM) позволяет получить тетразольное соединение формулы IX'''.



X, A, B, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, R<sup>4</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> соответствуют определениям, приведенным в формуле IX  
 -O-R представляет собой подгруппу R<sup>3</sup> в соответствии с определением, приведенным в формуле IX

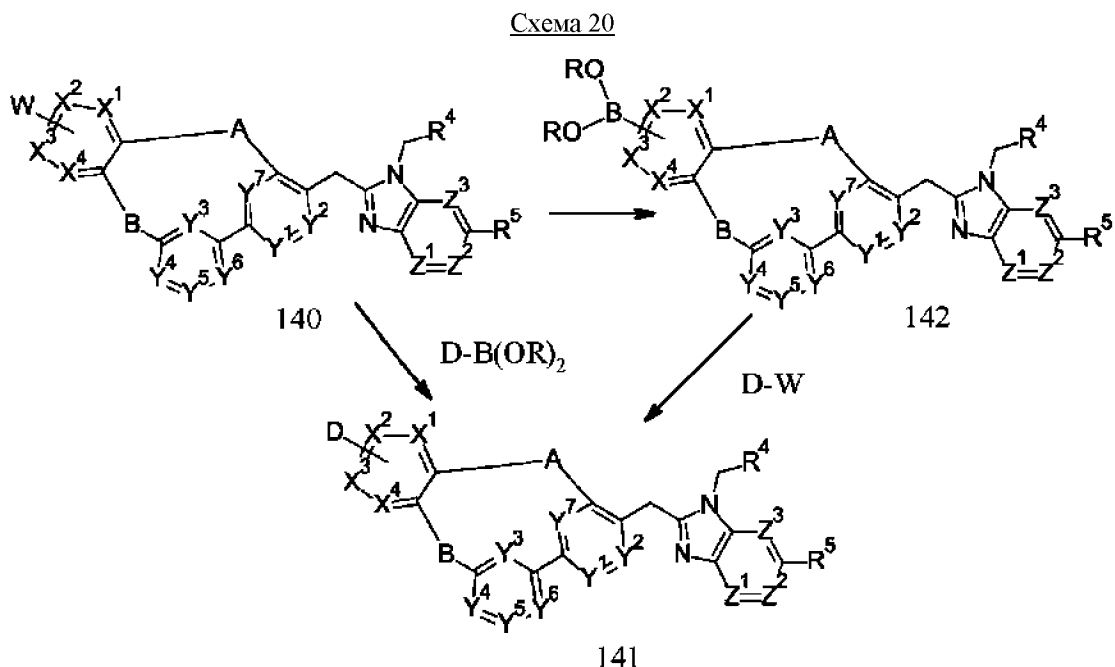
Схема 19

На схеме 19 показано получение соединений формулы IX''' по данному изобретению. Промежуточное соединение 133 подвергают реакции Мицунобу на стадии 1a со спиртовым промежуточным соединением 136 с получением 135, которое затем подвергают реакции S<sub>N</sub>Ar на стадии 2 с амином 13 и



третичным аминным основанием при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 138. В качестве альтернативы дифторарильное промежуточное соединение 134 сначала подвергают реакции  $S_NAr$  на стадии 1b со спиртом 136, который сначала обрабатывают NaH, а затем подвергают взаимодействию с промежуточным соединением 134 при повышенной температуре с получением промежуточного соединения 135. Вторая альтернатива позволяет получить промежуточное соединение 138 на стадии 1c путем реакции  $S_NAr$  с промежуточным соединением 137 и 136 способом, аналогичным стадии 1b. Нитрогруппу промежуточного соединения 138 восстанавливают, например с помощью газообразного водорода и палладия на углеводе с получением анилинового промежуточного соединения 139 на стадии 3. Затем, способом, аналогичным стадиям 1c, 2a и 3a на схеме 18, соединения формулы IX<sup>\*\*\*</sup> получают в три стадии из промежуточных соединений 139 и 130. Если группа «-OR», изображенная на схеме 19, содержит защитную группу, например группу Boc при атоме азота или трет-бутилдиметилсилильную группу при атоме кислорода, такая защитная группа может быть удалена на последней стадии (например, с применением TFA для удаления группы Boc или TBAF для удаления трет-бутилдиметилсилильной группы).

15



W = Cl, Br или I

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup>, Y<sup>7</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A и B соответствуют определениям, приведенным в формуле IX

D = 5- или 6-членная необязательно замещенная арильная или гетероарильная группа

R = H или алкильные группы, соединенные с образованием циклического сложного эфира бороновой кислоты

На схеме 20 показано получение соединений по данному изобретению из галогенидного промежуточного соединения 140. Промежуточное соединение 140 подвергают реакции кросс-сочетания (например, Сузуки) с необязательно замещенным 5- или 6-членным арил- или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты с применением катализатора на основе палладия и неорганического основания при повышенной температуре с получением 141. В качестве альтернативы 140 может быть превращено в боронат 142, например с применением тетрагидроксиборана и катализатора на основе палладия при повышенной температуре с получением 142 в виде бороновой кислоты, которую затем подвергают реакции кросс-сочетания (например, Сузуки) с необязательно замещенным 5- или 6-членным

арил- или гетероарилгалогенидом с получением 141. Эти стадии могут быть осуществлены либо для защищенных, либо для незащищенных версий R<sup>5</sup>, например сложный эфир может выполнять роль защищенной функциональной группы, которая может быть гидролизована с получением R<sup>5</sup> = -CO<sub>2</sub>H.

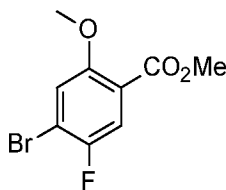
5

### Способы получения и примеры

ЖХ-ЭР/МС проводят на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1200. Определения с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (проводимые в положительном и/или отрицательном режиме) проводят на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, сопряженном с ВЭЖХ, который может иметь или не иметь ELSD. Условия ЖХ-ЭР/МС (низкое значение pH): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,0 × 50 мм 3,0 мкм, 110 Å; градиент: 5–95% В за 1,5 мин, затем 95% В в течение 0,5 мин, температура колонки: 50 °С ± 10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; объем вводимой пробы 1 мкл; растворитель А: деионизированная вода с 0,1% НСООН; растворитель В: АСN с 0,1% муравьиной кислоты; длина волны 200–400 нм и 212–216 нм. Если ВЭЖХ оснащена ELSD (испарительным детектором светорассеяния), настройки являются следующими: температура испарителя 45 °С, температура распылителя 40 °С и расход газа 1,6 ст.л/мин. Альтернативные условия ЖХ-МС (высокое значение pH): колонка: Waters xBridge® C18 колонка 2,1 × 50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5–95% В за 1,5 мин, затем 95% В в течение 0,50 мин; температура колонки: 50 °С ± 10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; объем вводимой пробы 1 мкл; растворитель А: 10 мМ NH<sub>4</sub>НСO<sub>3</sub> pH 9; растворитель В: АСN; длина волны: 200–400 нм и 212–216 нм; при наличии ELSD: температура испарителя 45 °С, температура распылителя 40 °С и скорость потока газа 1,60 SLM.

#### Способ получения 1

Метил-4-бром-5-фтор-2-метоксибензоат



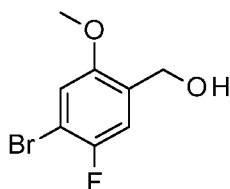
25

К смеси метил-4-бром-5-фтор-2-гидроксibenзоата (10,0 г, 40,1 ммоль) и карбоната калия (13,8 г, 100 ммоль) в АСN (200 мл) добавляют йодметан (5,0 мл, 80,2 ммоль). Реакцию перемешивают при 60 °С в течение 15 ч. Разбавляют реакцию смесь с помощью воды (150 мл) и проводят экстракцию с DСM (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 10,3 г указанного в заголовке соединения (98%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J = 9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 5 Гц, 1H), 3,90 (с, 6H).

30

#### Способ получения 2

(4-Бром-5-фтор-2-метоксифенил)метанол

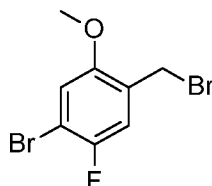


К раствору метил-4-бром-5-фтор-2-метоксibenзоата (14 г, 53,2 ммоль) и MeOH (30 мл) в ТГФ (300 мл) добавляют боргидрид натрия (10,7 г, 272 ммоль). Реакцию перемешивают при 50 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc (300 мл) и промывают солевым раствором (2 × 100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–20% EtOAc в гексанах с получением 11,5 г указанного в заголовке соединения (92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,0 (д, J = 6 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

10

Способ получения 3

1-Бром-4-(бромметил)-2-фтор-5-метоксibenзол

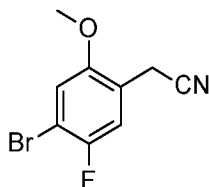


К раствору (4-бром-5-фтор-2-метоксifenил)метанола (11,5 г, 48,9 ммоль) в DCM (200 мл) добавляют трибромид фосфора (5,6 мл, 59 ммоль). Реакцию перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию гасят путем добавления ледяной воды (50 мл) и подщелачивают до уровня pH 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой (100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 12,5 г указанного в заголовке соединения (86%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 6 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

20

Способ получения 4

2-(4-Бром-5-фтор-2-метоксifenил)ацетонитрил

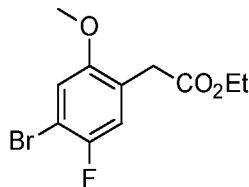


К раствору 1-бром-4-(бромметил)-2-фтор-5-метоксibenзола (12,5 г, 42,0 ммоль) и TMSCN (6,8 мл, 50,5 ммоль) в ACN (250 мл) добавляют раствор TBAF (1,0 М в ТГФ, 50 мл, 50 ммоль). Реакцию перемешивают при комн. темп. в течение 4 ч. Реакцию концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc (200 мл) и промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10%

EtOAc в петролейном эфире с получением 8,0 г указанного в заголовке соединения (78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,64 (с, 2H).

Способ получения 5

5 Этил-2-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)ацетат

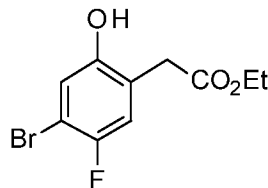


К раствору 2-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)ацетонитрила (8,0 г, 32,8 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (25 мл). Реакцию перемешивают при 80 °С в течение 18 ч. Реакцию нейтрализуют до уровня pH 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Проводят экстракцию реакционной смеси с помощью DCM (2 × 100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 9,3 г указанного в заголовке соединения (97%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 6. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02–6,99 (м, 2H), 4,16 (к, J = 7 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 1,26 (т, J = 7 Гц, 3H).

15

Способ получения 6

Этил-2-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат

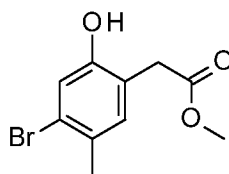


Охлаждают раствор этил-2-(4-бром-5-фтор-2-метоксифенил)ацетата (5,0 г, 17,2 ммоль) в DCM (100 мл) до -78 °С. Добавляют трибромид бора (8,0 мл, 84,8 ммоль) и реакцию перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С и гасят реакцию ледяной водой (40 мл). Подщелачивают раствор до уровня pH 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывают водой (20 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4,0 г указанного в заголовке соединения (84%), которое используют в неочищенной форме в способах получения 10, 54 и 60. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (с, 1H), 7,14 (д, J = 6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,22 (к, J = 7 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,31 (т, J = 8 Гц, 3 H).

25

Способ получения 7

Метил-2-(4-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)ацетат

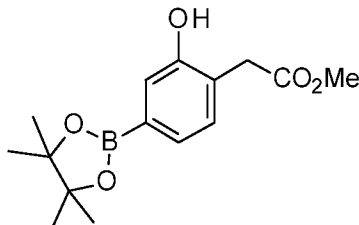


30

Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 6, с применением метил-2-(4-бром-2-метокси-5-метилфенил)ацетата. ЭР-МС  $m/z$  259 и 261 (M+H).

Способ получения 8

5 Метил-2-[2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

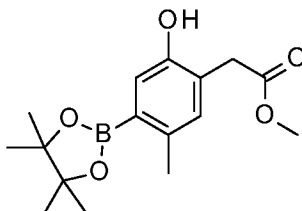


К смеси метил-2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетата (1,30 г, 5,30 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,98 г, 7,72 ммоль), KOAc (2,23 г, 22,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (420 мг, 0,57 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (24 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 80 °С в течение 60 ч. Смесь фильтруют  
10 через слой Celite® и опрыскивают с помощью EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Осадок растворяют в DCM, адсорбируют на диоксиде кремния и очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 55% EtOAc в гексанах с получением 748 мг указанного в заголовке соединения (48%). ЭР-МС  $m/z$  293 (M+H).

15

Способ получения 9

Метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

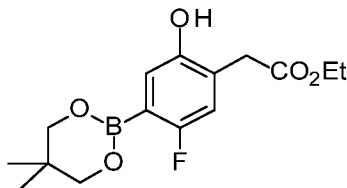


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 8 с  
20 использованием метил-2-(4-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)ацетата. Очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 80% EtOAc в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  304 (M-H).

Способ получения 10

25

Этил-2-[4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-фтор-2-гидроксифенил]ацетат



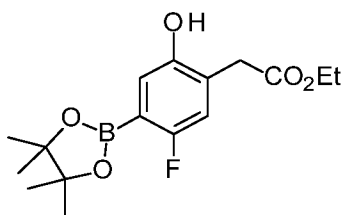
Колбу, содержащую этил-2-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (2,43 г, 8,16 ммоль), бис(неопентилгликолато)дибор (2,82 г, 12,2 ммоль) и KOAc (2,04 г, 20,4 ммоль), продувают азотом. Добавляют безводный 1,4-диоксан (33 мл) и барботируют азотом при перемешивании в течение 5 мин.

Добавляют дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (0,31 г, 0,41 ммоль) и барботируют азотом при перемешивании в течение 5 мин. Перемешивают при 90 °С в течение 6 ч, затем вымывают твердые вещества с использованием 1,4-диоксана (15 мл) и перемешивают в течение ночи при комн. темп. Добавляют диатомитовую землю и разбавляют с помощью МТВЕ (0,1 л). Перемешивают в течение 30 мин, фильтруют через слой Celite® и промывают с помощью МТВЕ (0,1 л). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении при 50 °С. Остаток растворяют в толуоле (0,1 л) и снова концентрируют при 50 °С. Остаток очищают путем элюирования через слой силикагеля с применением смеси 1 : 1 EtOAc и гептана. Концентрируют фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, до конечного объема 30 мл и перемешивают полученную суспензию в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Собирают твердое вещество фильтрованием, промывают гептаном (0,1 л) и сушат при пониженном давлении при 50 °С в течение 19 ч с получением 1,77 г указанного в заголовке соединения (64%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  243 (M+H для бороновой кислоты). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (с, 1H), 7,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,22 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 4H), 3,65 (с, 2H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,05 (с, 6H).

15

#### Способ получения 11

Этил-2-[5-фтор-2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

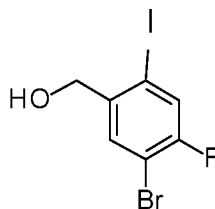


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 10 с применением бис(пинаколата)дибора, перемешивая смесь при 90 °С в течение 2 ч, затем при 100 °С в течение 18 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в циклогексане, затем повторно очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в циклогексане. ЭР-МС  $m/z$  325 (M+H).

25

#### Способ получения 12

(5-Бром-4-фтор-2-йодфенил)метанол



К раствору 5-бром-4-фтор-2-йодбензойной кислоты (6,3 г, 18,2 ммоль) в ТГФ (55 мл) добавляют боран-диметилсульфидный комплекс (2 М в ТГФ, 27 мл, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 21 ч. Реакционную смесь концентрируют и растворяют остаток в EtOAc. Раствор промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-

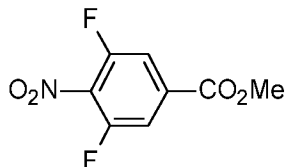
30

хроматографии с использованием градиента от 10 до 30% EtOAc в гептане с получением 5,1 г указанного в заголовке соединения (85%). ЭР-МС  $m/z$  313 и 315 (M-H<sub>2</sub>O).

Способ получения 13

5

Метил-3,5-дифтор-4-нитробензоат



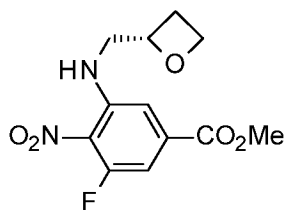
10

Охлаждают раствор тионилхлорида (37 мл, 74 ммоль) в MeOH (110 мл) до -10 °С и добавляют 3,5-дифтор-4-нитробензонитрил (2,8 г, 15 ммоль). Перемешивают при комн. темп. в течение 3 ч, затем постепенно увеличивают температуру до 65 °С в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc (150 мл). Промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с применением 10% EtOAc в петролейном эфире с получением 2,24 г указанного в заголовке соединения (66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (д, 2H), 4,0 (с, 3H).

15

Способ получения 14

Метил-3-фтор-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-илметил]амино]бензоат



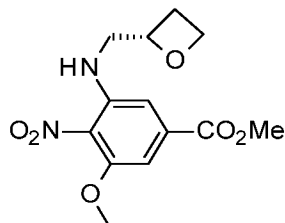
20

Перемешивают смесь [*(2S)*-оксетан-2-ил]метанамина (545 мг, 6,13 ммоль, CAS 2091328-57-1), метил-3,5-дифтор-4-нитробензоата (1,4 г, 6,1 ммоль) и карбоната калия (1,7 г, 12 ммоль) в ACN (14 мл) при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (14 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 14 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором (14 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением 1,68 г указанного в заголовке соединения (79%). ЭР-МС  $m/z$  285 (M+H).

25

Способ получения 15

Метил-(*S*)-3-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

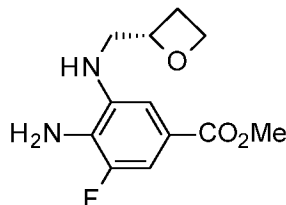


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 14, с применением метил-3-фтор-5-метокси-4-нитробензоата. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 30% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  296 (M+H).

5

Способ получения 16

Метил-4-амино-3-фтор-5-[[*(2S)*-оксетан-2-илметил]амино]бензоат

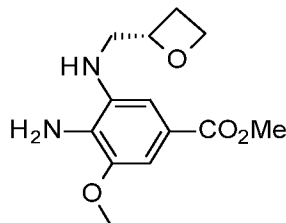


К раствору метил-3-фтор-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-илметил]амино]бензоата (1,68 г, 4,84 ммоль) в MeOH (17 мл) добавляют катализатор Линдлара, содержащий 5% палладия (600 мг, 0,28 ммоль). Перемешивают при комн. темп. в течение 16 ч в атмосфере газообразного водорода. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,4 г указанного в заголовке соединения (100%), которое используют в неочищенной форме в способах получения 86 и 91. ЭР-МС  $m/z$  255 (M+H).

15

Способ получения 17

Метил-4-амино-3-метокси-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат

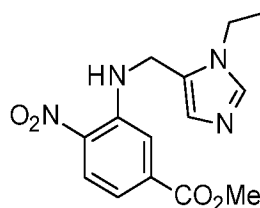


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 16, с применением метил-(*S*)-3-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата. Указанное в заголовке соединение используют в неочищенной форме в способах получения 89, 93, 99 и 100. ЭР-МС  $m/z$  267 (M+H).

20

Способ получения 18

Метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоат



25

К раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (300 мг, 1,5 ммоль) и TEA (1,1 мл, 8,1 ммоль) в ТГФ (6 мл) и DMF (3 мл) добавляют дигидрохлорид (1-этил-1H-имидазол-5-ил)метанамина (339 мг, 1,6 ммоль). Перемешивают при 35 °С в течение 2 ч, затем при 50 °С в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляют водой или проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические

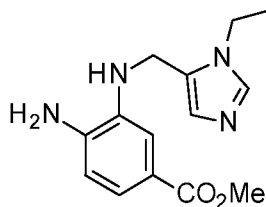


слои промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl, органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане, а затем 5% MeOH в DCM с получением 395 мг указанного в заголовке соединения (88%). ЭР-МС  $m/z$  305 (M+H).

5

Способ получения 19

Метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат

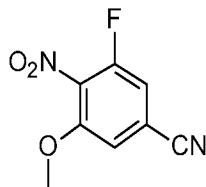


10 Перемешивают раствор железа (193 мг, 3,5 ммоль), хлорид аммония (10 мг, 0,19 ммоль) и уксусную кислоту (46 мг, 0,77 ммоль) в воде (3 мл) при 50 °С в течение 15 мин. Добавляют раствор метил-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (117 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (1 мл). Перемешивают при 50 °С в течение 15 минут. Реакцию гасят водным раствором карбоната натрия до pH 8 и фильтруют через Celite®. Остаток промывают водой (2 × 20 мл) и проводят реэкстракцию водного слоя с помощью EtOAc (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 106 мг указанного в заголовке соединения (100%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 95. ЭР-МС  $m/z$  275 (M+H).

15

Способ получения 20

3-Фтор-5-метокси-4-нитробензонитрил



20

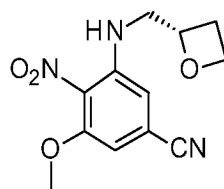
К смеси 5-бром-1-фтор-3-метокси-2-нитробензола (700 мг, 2,7 ммоль), цианида цинка (226 мг, 1,9 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (317 мг, 0,27 ммоль) добавляют ДМФА (17,8 мл). Перемешивают при 100 °С в течение 1,5 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 15% EtOAc в гептане с получением 479 мг указанного в заголовке соединения (89%). ЭР-МС  $m/z$  197 (M+H).

25

Способ получения 21

(S)-3-Метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензонитрил

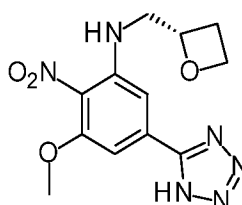
30



Добавляют TEA (1,07 мл, 7,7 ммоль) и (S)-оксетан-2-илметанамин (235 мг, 2,56 ммоль) к раствору 3-фтор-5-метокси-4-нитробензонитрила (457 мг, 2,3 ммоль) в ДМФА (7 мл). Перемешивают при 35 °С в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением 471 мг указанного в заголовке соединения (77%). ЭР-МС  $m/z$  264 (M+H).

Способ получения 22

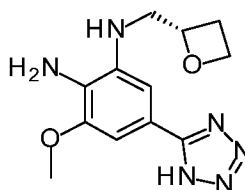
(S)-3-Метокси-2-нитро-N-(оксетан-2-илметил)-5-(1H-тетразол-5-ил)анилин



Добавляют азид трибутилолова (1,96 мл, 7,0 ммоль) к раствору (S)-3-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензонитрила (217 мг, 0,82 ммоль) в толуоле (9,3 мл). Нагревают до 150 °С в микроволновой печи при перемешивании в течение 2,5 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтруют через слой 10% масс./масс. KF в диоксиде кремния. Остаток концентрируют и растирают с DCM с получением 194 мг указанного в заголовке соединения (62%). ЭР-МС  $m/z$  307 (M+H).

Способ получения 23

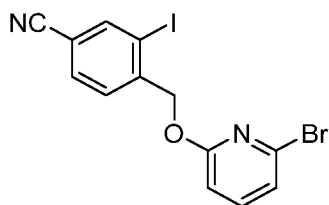
(S)-3-Метокси-N1-(оксетан-2-илметил)-5-(1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин



Палладий на угле (20 мг, 0,009 ммоль) добавляют к смеси (S)-3-метокси-2-нитро-N-(оксетан-2-илметил)-5-(1H-тетразол-5-ил)анилина (160 мг, 0,42 ммоль) и MeOH (3 мл). Перемешивают в течение 8 ч при комн. темп. под давлением водорода 4 бар. Неочищенную реакционную смесь фильтруют через Celite® и концентрируют с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (52%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 96. ЭР-МС  $m/z$  277 (M+H).

Способ получения 24

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-йодбензонитрил

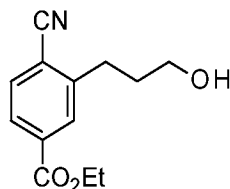


К смеси 4-(бромметил)-3-йодбензонитрила (2,88 г, 8,93 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (1,10 г, 6,30 ммоль) и карбоната серебра (5,1 г, 18,0 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (50 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 15 ч. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc (50 мл) и фильтруют через целит. Фильтрат промывают водой (2 × 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 5 до 30% EtOAc в гексанах с получением 2,8 г указанного в заголовке соединения (76%). ЭР-МС  $m/z$  415 и 417 (M+H).

10

#### Способ получения 25

Этил-4-циано-3-(3-гидроксипропил)бензоат

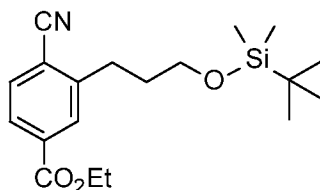


Перемешивают смесь бромида никеля (II) (167 мг, 0,76 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (210 мг, 0,77) в безводном 1,4-диоксане (40 мл) при барботировании азотом в течение 15 мин при комн. темп. Добавляют этил-3-бром-4-цианобензоат (2 г, 7,71 ммоль), 3-бром-1-пропанол (1,7 мл, 18 ммоль) и фталоцианин кобальта (II) (441 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 5 мин при барботировании азотом. Добавляют тетракис(диметиламино)этилен (2,5 мл, 11 ммоль) и продолжают перемешивание смеси при комн. темп. в течение 5 мин при барботировании азотом. Сосуд запечатывают, и смесь перемешивают при 85 °С в течение ночи. Смесь охлаждают до RT, фильтруют через Celite® и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 50% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (863 мг, 46%) в виде зеленого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  251 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

25

#### Способ получения 26

Этил-3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-циано-бензоат



Добавляют трет-бутилдиметилхлорсилан (615 мг, 3,96 ммоль) и имидазол (298 мг, 4,33 ммоль) к раствору этил-4-циано-3-(3-гидроксипропил)бензоата (863 мг, 3,59 ммоль) в DCM (15 мл) при комн. темп. Перемешивают смесь в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

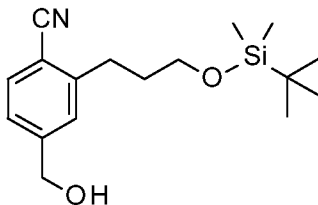
30

посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 50% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г, 94%) в виде бесцветного масла. ЭР-МС  $m/z$  348 (M+H).

5

Способ получения 27

2-[3-[трет-Бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-(гидроксиметил)бензонитрил



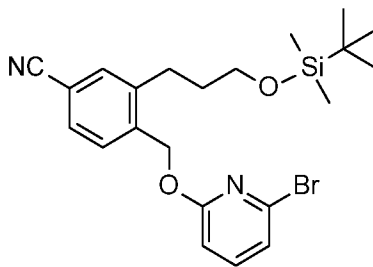
Добавляют боргидрид лития в ТГФ (2,0 М, 3,9 мл, 7,8 ммоль) к раствору этил-3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-цианобензоата (1,24 г, 3,39 ммоль) в безводном ТГФ (9 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Охлаждающую баню удаляют через 5 мин и перемешивают при комн. темп. в течение ночи. Концентрируют для удаления большего количества реакционного растворителя и аккуратно добавляют лимонную кислоту (5%) при 0 °С. Проводят экстракцию водного слоя с помощью DCM, объединяют органические слои, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10% до 50% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (935 мг, 90%) в виде бесцветного воскообразного соединения. ЭР-МС  $m/z$  306 (M+H).

10

15

Способ получения 28

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]бензонитрил



20

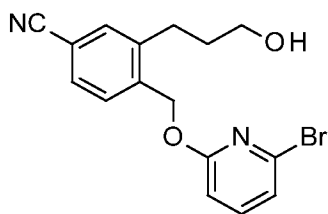
25

К смеси 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-йодбензонитрила (2,6 г, 6,3 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,27 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляют бром-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]цинк (0,50 М в ТГФ, 25 мл, 12,5 ммоль). Перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc (100 мл), затем промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 50% EtOAc в циклогексанах с получением 1,07 г указанного в заголовке соединения (37%). ЭР-МС  $m/z$  461 и 463 (M+H).

30

Способ получения 29

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил

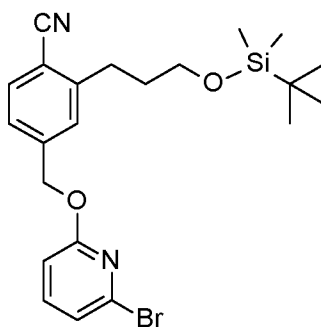


К смеси 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-[3-[трет-  
бутил(диметил)силил]оксипропил]бензонитрила (1,32 г, 2,86 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют раствор  
ТВАФ (1,0 М в ТГФ, 2,9 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч.  
5 Разбавляют с помощью EtOAc (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония  
(50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и  
концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-  
хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 75% EtOAc в циклогексанах с  
получением 0,90 г указанного в заголовке соединения (92%). ЭР-МС  $m/z$  347 и 349 (M+H).

10

#### Способ получения 30

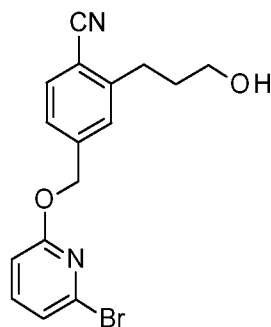
4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]бензонитрил



Медленно добавляют DIAD (915 мкл, 4,5 ммоль) к раствору трифенилфосфина (1,21 г, 4,61 ммоль) в  
15 безводном ТГФ (15 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Перемешивают смесь в течение 30 мин и затем  
добавляют раствор 2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-(гидроксиметил)бензонитрила (925 мг,  
3,03 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) и 2-бром-6-гидроксипиридине (610 мг, 3,33 ммоль). Охлаждающую  
баню удаляют, смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч и концентрируют при пониженном  
давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента  
20 от 0 до 30% EtOAc в циклогексанах с получением 1,12 г указанного в заголовке соединения (78%). ЭР-МС  
 $m/z$  461 и 463 (M+H).

#### Способ получения 31

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-2-(3-гидроксипропил)бензонитрил

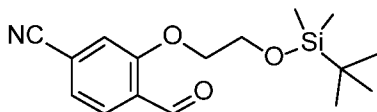


Раствор TBAF (1,0 М в ТГФ, 2,7 мл, 2,7 ммоль) медленно добавляют к раствору 4-[(6-бром-2-  
пиридил)оксиметил]-2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]бензонитрила (1,12 г, 2,43 ммоль) в ТГФ  
(24 мл) при комн. темп. Смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и осадок  
5 разбавляют с помощью МТВЕ и воды. Органический слой отделяют и промывают водой и насыщенным  
водным раствором NaCl, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном  
давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента  
от 25 до 50% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 89%) в виде  
белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 347 и 349 (M+H).

10

#### Способ получения 32

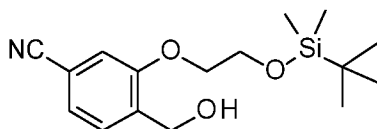
3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-формилбензонитрил



К раствору 4-формил-3-гидроксибензонитрил (3,0 г, 18,8 ммоль) в ДМФА (56 мл) добавляют йодид  
15 натрия (1,4 г, 9,3 ммоль), карбонат калия (3,8 г, 38 ммоль) и (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (6,1 мл,  
28 ммоль). Смесь перемешивают при 70 °С в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляют  
водой и EtOAc и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над  
сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством  
флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением 5,68 г  
20 указанного в заголовке соединения (99%). ЭР-МС *m/z* 306 (M+H).

#### Способ получения 33

3-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(гидроксиметил)бензонитрил



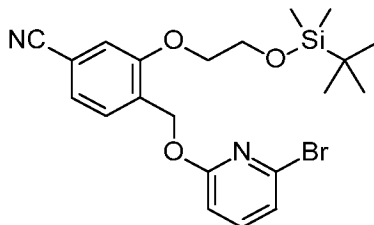
Охлаждают раствор 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-формилбензонитрила (450 мг,  
1,47 ммоль) в MeOH (4,6 мл) до 0 °С. Добавляют боргидрид натрия (112 мг, 2,96 ммоль), и перемешивают  
смесь при 0 °С в течение 15 мин. Смесь подогревают до комн. темп. и перемешивают в течение 1 ч. Смесь  
разбавляют водой и доводят значение pH до 7 с помощью 1 М водного раствора HCl, затем проводят  
экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и  
25 концентрируют при пониженном давлении. Остаток пропускают через слой силикагеля с получением 350 мг  
30

указанного в заголовке соединения (77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,0 (м, 2H), 3,8 (м, 2H), 3,03 (с, 1H), 0,81 (с, 9H), 0,0 (с, 6H).

5

Способ получения 34

4-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)этокси)бензонитрил

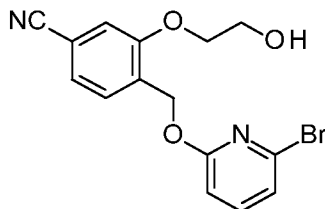


К раствору 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)этокси)-4-(гидроксиметил)бензонитрила (350 мг, 1,14 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (1,4 г, 8,0 ммоль) и трифенилфосфина (2,35 г, 8,96 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют DIAD (1,76 мл, 8,94 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °С в течение 4 ч и затем концентрируют неочищенную реакционную смесь. Остаток разбавляют с помощью EtOAc, затем промывают водой (3×) и солевым раствором. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением 247 мг указанного в заголовке соединения (47%). ЭР-МС *m/z* 463 и 465 (M+H).

15

Способ получения 35

4-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил



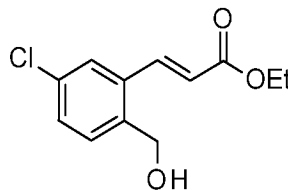
20

Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 31, с применением 4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)этокси)бензонитрила, перемешивая реакцию при комн. темп. в течение 2 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 349 и 351 (M+H).

25

Способ получения 36

Этил-(Е)-3-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]проп-2-еноат



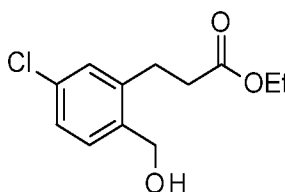
К смеси (2-бром-4-хлорфенил)метанола (17,5 г, 79,0 ммоль), тетрабутиламмония хлорида (26,1 г,

93,9 ммоль), карбоната калия (16,7 г, 121 ммоль) и ацетата палладия (1,47 г, 6,55 ммоль) в ДМФА (400 мл) добавляют этилакрилат (10,3 мл, 94,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 90 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, затем опрыскивают с помощью EtOAc (200 мл). Фильтрат разбавляют с помощью EtOAc (200 мл) и промывают водой (800 мл). Проводят  
5 реэкстракцию водного слоя с помощью EtOAc (250 мл). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM, адсорбируют на диоксиде кремния и очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 15 до 40% EtOAc в гексанах с получением 6,14 г указанного в заголовке соединения (32%). ЭР-МС  $m/z$  258 ( $M+NH_4^+$ ).

10

Способ получения 37

Этил-3-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]пропаноат

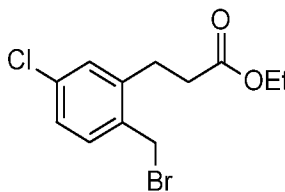


К смеси сульфидированной платины на углероде (5%, 220 мг, 0,056 ммоль) в EtOAc (20 мл)  
15 добавляют этил-(Е)-3-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]проп-2-еноат (2,21 г, 9,18 ммоль) в EtOAc (30 мл). Встряхивают в шейкере Парра при комн. темп. при давлении газообразного водорода 40 фунтов/кв. дюйм в течение 1 ч. Фильтруют через слой Celite® и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,91 г указанного в заголовке соединения (86%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 38. ЭР-МС  $m/z$  225 ( $M-H_2O$ ).

20

Способ получения 38

Этил-3-[2-(бромметил)-5-хлорфенил]пропаноат

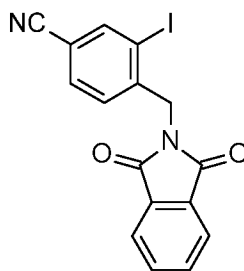


К смеси этил-3-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]пропаноата (1,90 г, 7,80 ммоль) в диэтиловом  
25 эфире (40 мл) по каплям добавляют трибромид фосфора (0,80 мл, 8,5 ммоль). Перемешивают в атмосфере азота при комн. темп. в течение 1 ч. Гасят путем медленного добавления по каплям насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (5 мл). Слои разделяют и проводят экстракцию водного слоя с помощью диэтилового эфира (5 мл). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2,40 г указанного в заголовке соединения (100%),  
30 которое используют в неочищенной форме в способе получения 45. ЭР-МС  $m/z$  322 и 324 ( $M+NH_4^+$ ).

Способ получения 39

4-[(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3-йодбензонитрил

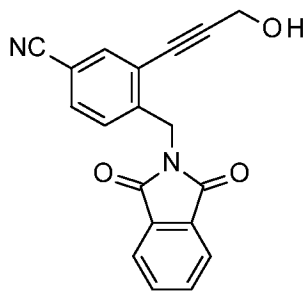




К раствору 4-(бромметил)-3-йодбензонитрила (10 г, 30,13 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляют фталимид калия (6,14 г, 33,14 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 2 ч и затем перемешивают при комн. темп. в течение 16 ч. Растворитель удаляют и растирают твердый остаток в 500 мл воды в течение 30 мин. Белое твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат твердое вещество под вакуумом при 45 °С в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,5 г, 88%). ЭР-МС *m/z* 405 (M+OH<sup>-</sup>).

Способ получения 40

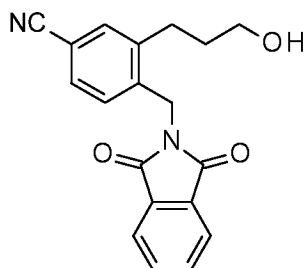
4-[(1,3-Дioxisoиндолин-2-ил)метил]-3-(3-гидроксипроп-1-инил)бензонитрил



К суспензии 4-[(1,3-диоксоиндолин-2-ил)метил]-3-йодбензонитрила (5,0 г, 11,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) и ТЕА (50 мл) добавляют бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (0,33 г, 0,47 ммоль), йодид меди (I) (0,18 г, 0,94 ммоль) и пропаргиловый спирт (2,05 мл, 35,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40 °С в течение 3 ч. Охлаждают до комн. темп., разбавляют с помощью EtOAc (50 мл) и воды (50 мл) и фильтруют смесь через Celite®. Фазы разделяют и проводят экстракцию водной фазы с большим количеством EtOAc (2 × 50 мл). Органические вещества объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 30% EtOAc в циклогексане до 100% EtOAc с получением 3,2 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде кремообразного твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 315 (M-H).

Способ получения 41

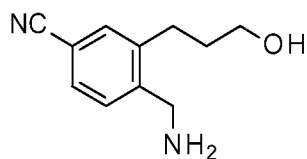
4-[(1,3-Дioxisoиндолин-2-ил)метил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил



В реакторе высокого давления Buchi® на 250 мл к суспензии 4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3-(3-гидроксипроп-1-инил)бензонитрила (3 г, 9,48 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляют 1,1'-бис(диизопропилфосфино)ферроцен(1,5-циклооктадиен)родия(I) тетрафторборат (0,34 г, 0,47 ммоль). Загружают реактор при 90 фунтов/кв. дюйм водорода и нагревают при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., растворители выпаривают и остаток очищают посредством слоя силикагеля с использованием EtOAc в качестве растворителя с получением 2,4 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде светлого кремообразного твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 321 (M+H).

Способ получения 42

4-(Аминометил)-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил

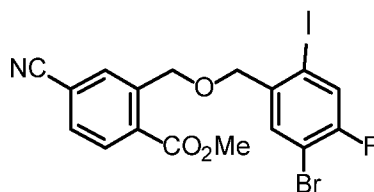


К суспензии 4-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила (2,4 г, 7,49 ммоль) в MeOH (45 мл) добавляют моногидрат гидразина (1,90 мл, 37,6 ммоль) и перемешивают при 60°С в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп. и фильтруют твердое вещество.

Выпаривают жидкость из фильтрата, остаток разбавляют водой (30 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM/MeOH 9 : 1 (3 × 20 мл). Органические вещества объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде красноватого масла (880 мг, 49%). ЭР-МС *m/z* 191 (M+H).

Способ получения 43

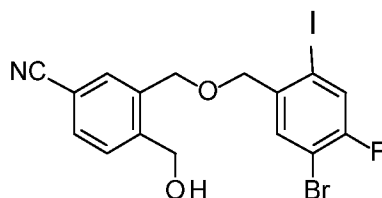
Метил-2-(((5-бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-цианобензоат



К раствору (5-бром-4-фтор-2-йодфенил)метанола (1,5 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (24 мл) при 0 °С добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 362 мг, 9,1 ммоль). Перемешивают при 0 °С в течение 30 мин. Добавляют метил-2-(бромметил)-4-цианобензоат (2,3 г, 9,1 ммоль) и перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc и промывают органический слой водой и насыщенным водным NaCl. Проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием DCM с получением 2,5 г указанного в заголовке соединения (67%) с чистотой 61% и используют без дополнительной очистки в способе получения 44. ЭР-МС *m/z* 504 и 506 (M+H).

Способ получения 44

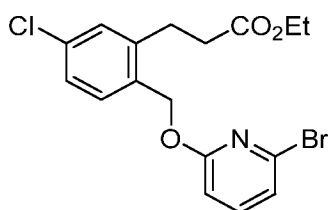
3-(((5-Бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-(гидроксиметил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 27, с использованием метил-2-(((5-бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-цианобензоата (способ получения 43) и смеси 10 : 1 ТГФ : MeOH в качестве реакционного растворителя. После перемешивания реакции при 5 комн. темп. в течение 20 ч добавляют дополнительную порцию боргидрида лития (0,5 эквивалента) и перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, и органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают 10 посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  476 и 478 (M+H).

#### Способ получения 45

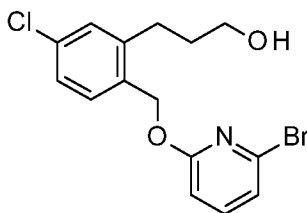
Этил-3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропаноат



15 К смеси этил-3-[2-(бромметил)-5-хлорфенил]пропаноата (2,40 г, 7,85 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (1,98 г, 11,4 ммоль) и карбоната серебра (4,34 г, 15,7 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 15 ч. Фильтруют через слой Celite® и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM, адсорбируют на диоксиде кремния и очищают 20 посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением 1,16 г указанного в заголовке соединения (37%). ЭР-МС  $m/z$  398, 400 и 402 (M+H).

#### Способ получения 46

3-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропан-1-ол



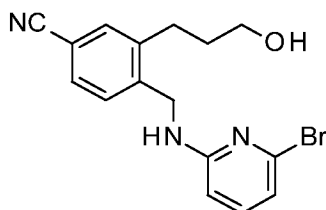
25 К смеси этил-3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропаноата (1,16 г, 2,90 ммоль) в ТГФ (12 мл) по каплям добавляют боргидрид лития (2,0 М в ТГФ, 3,2 мл, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 6 ч. Добавляют дополнительную порцию боргидрида лития (2,0 М в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение дополнительных 17 ч. Реакцию гасят путем добавления воды по каплям. Смесь разбавляют с помощью EtOAc (50 мл) и 30 промывают водой (40 мл). Проводят рекстракцию водного слоя с помощью EtOAc (25 мл). Объединенную

органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM, адсорбируют на диоксиде кремния и очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 55% EtOAc в гексанах с получением 461 мг указанного в заголовке соединения (35%). ЭР-МС  $m/z$  356, 358 и 360 (M+H).

5

Способ получения 47

4-[[6-Бром-2-пиридил]аминометил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил

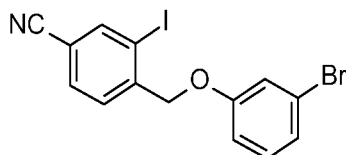


К раствору 4-(аминометил)-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила (800 мг, 3,36 ммоль) в ДМСО (16 мл) добавляют 2-бром-6-фторпиридин (610 мг, 3,36 ммоль) и DIPEA (1,17 мл, 6,72 ммоль) и перемешивают при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., разбавляют водой (40 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Органические вещества объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 30% EtOAc в циклогексанах до 100% EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде густого коричневого масла (400 мг, 33%). ЭР-МС  $m/z$  346 и 348 (M+H).

15

Способ получения 48

4-[(3-Бромфенокси)метил]-3-йодбензонитрил



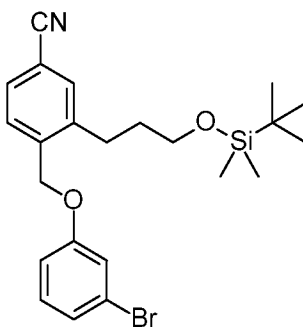
20

К смеси 4-(бромметил)-3-йодбензонитрила (2,0 г, 6,2 ммоль), 3-бромфенола (1,10 г, 6,4 ммоль) и карбоната калия (2,6 г, 19,0 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 15 ч. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат промывают водой (2 × 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением 2,4 г указанного в заголовке соединения (93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400,13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,71 (дд,  $J = 1,5, 8,0$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,23–7,17 (м, 3H), 6,92 (дт,  $J = 7,5, 2,1$  Гц, 1H), 5,05 (с, 2H).

30

Способ получения 49

4-[(3-Бромфенокси)метил]-3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]бензонитрил

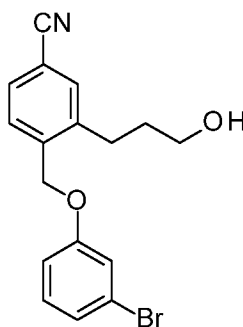


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 28, с использованием 4-[(3-бромфенокси)метил]-3-йодбензонитрила. ЭР-МС  $m/z$  460 и 462 (M+H).

5

Способ получения 50

4-[(3-Бромфенокси)метил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил

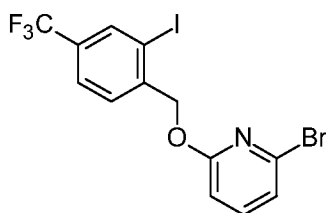


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 29, с использованием 4-[(3-бромфенокси)метил]-3-[3-[трет-бутил(диметил)силлил]оксипропил]бензонитрила. ЭР-МС  $m/z$  344 и 346 (M-H).

10

Способ получения 51

2-Бром-6-[[2-йод-4-(трифторметил)фенил]метокси]пиридин



15

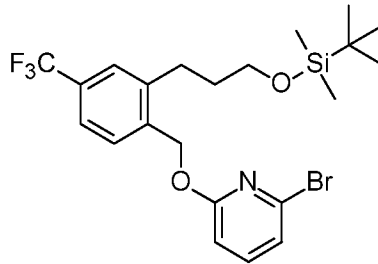
К смеси [2-йод-4-(трифторметил)фенил]метанола (2,0 г, 6,6 ммоль), 2-бром-6-фторпиридина (1,2 г, 6,6 ммоль) и 1,4-диоксана (25 мл) добавляют трет-бутоксид калия (0,98 г, 8,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 2 ч. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат промывают водой (2 × 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

20

Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в гексанах с получением 2,0 г указанного в заголовке соединения (66%). ЭР-МС  $m/z$  458 и 460 (M+H).

Способ получения 52

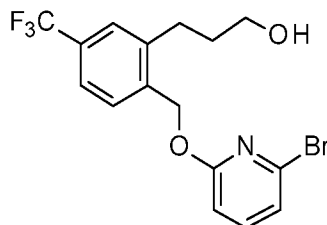
3-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропокси-трет-бутилдиметилсилан



Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 28, с использованием 2-бром-6-[[2-йод-4-(трифторметил)фенил]метокси]пиридина. Указанное в заголовке  
5 соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гексанах. Используют непосредственно в способе получения 53 без дополнительной характеристики.

Способ получения 53

10 3-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-ол

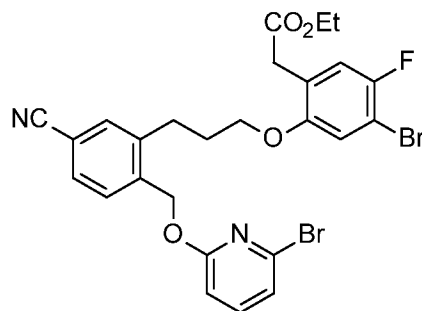


Указанное в заголовке соединение получают по существу, как описано в способе получения 29, с использованием 3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропокси-трет-бутилдиметилсилана. ЭР-МС  $m/z$  390 и 392 (M+H).

15

Способ получения 54

Этил-2-[4-бром-2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-цианофенил]пропокси]-5-фтор-фенил]ацетат

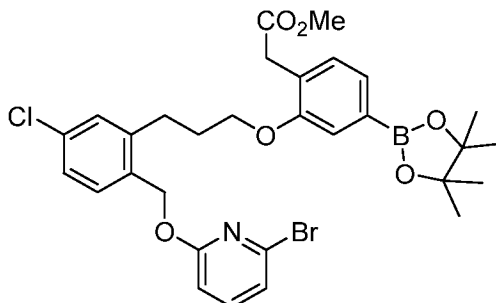


К смеси 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила (550 мг, 1,58 ммоль)  
20 и этил-2-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (0,40 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют три-  
н-бутилфосфин (0,90 мл, 4,0 ммоль). По каплям добавляют раствор DEAD (40% раствор в толуоле, 1,1 мл,  
2,8 ммоль) в DCM (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 15 ч. Реакцию  
гасят с помощью MeOH (5 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством  
элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 40% EtOAc в

циклогексанах с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения (92%). ЭР-МС  $m/z$  605, 607 и 609 (M+H).

Способ получения 55

5 Метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропоксид]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

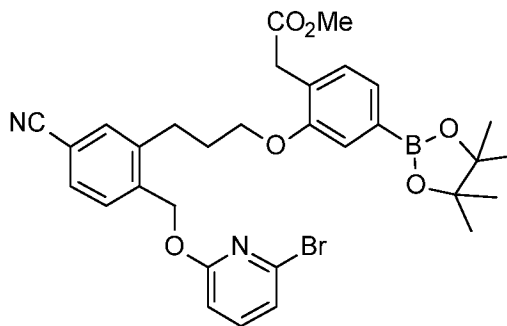


К смеси 3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропан-1-ола (420 мг, 1,18 ммоль), метил-2-[2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (422 мг, 1,45 ммоль) и трифенилфосфина (460 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляют DIAD (0,35 мл, 1,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 1,5 ч. Смесь адсорбируют на силикагеле и очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением 306 мг указанного в заголовке соединения (41%). ЭР-МС  $m/z$  630 и 632 (M+H).

15

Способ получения 56

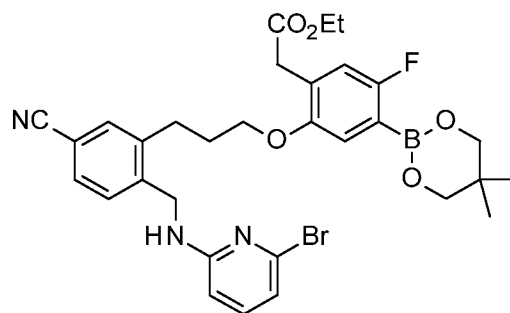
Метил-2-[2-[3-[2-[[6-бромпиридин-2-ил)окси]метил]-5-цианофенил]пропоксид]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



20 К смеси 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила (14,5 г, 41,9 ммоль) и метил-2-[2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (18,7 г, 63,9 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляют три-*n*-бутилфосфин (21 мл, 84 ммоль). Раствор охлаждают на ледяной бане и по каплям добавляют DIAD (17 мл, 86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 45 °С в течение 14 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в EtOAc (100 мл), и собирают  
25 твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество промывают с помощью EtOAc (3 × 25 мл) с получением 19,7 г указанного в заголовке соединения (76%). ЭР-МС  $m/z$  621, 623 (M+H).

Способ получения 57

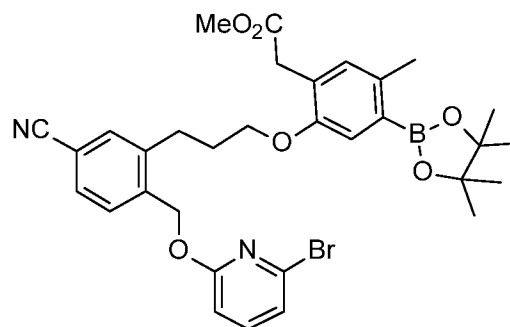
Этил-2-[2-[3-[2-[[6-бром-2-пиридил)амино]метил]-5-цианофенил]пропокси]-4-(5,5-диметил-1,3,2-  
диоксаборинан-2-ил)-5-фторфенил]ацетат



К раствору 4-[[6-бром-2-пиридил)амино]метил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила (380 мг,  
5 1,04 ммоль) и этил-2-[4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-фтор-2-гидроксифенил]ацетата (0,38 г,  
1,15 ммоль) в ТГФ (5,2 мл) при 4 °С добавляют трифенилфосфин (0,30 г, 1,15 ммоль) и ди-трет-  
бутилазодикарбоксилат (0,27 г, 1,15 ммоль). Перемешивают при комн. темп. в течение 22 ч, концентрируют  
реакционную смесь, и очищают осадок посредством хроматографии на силикагеле с использованием  
градиента от 10 до 70% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде  
10 бледно-коричневого твердого вещества (500 мг, 60%). ЭР-МС  $m/z$  570 и 572 (M+H для бороновой кислоты).

#### Способ получения 58

Метил-2-[2-[3-[2-[[6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-цианофенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-  
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



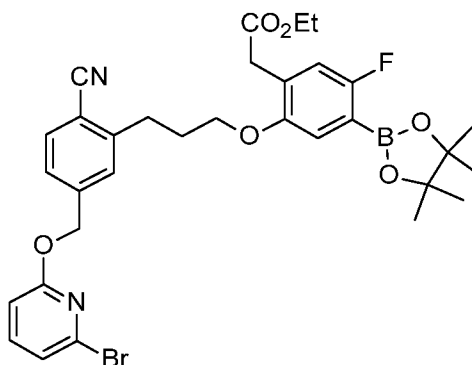
15

Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 55, с  
использованием 4-[[6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила и метил-2-[2-  
гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата. Используют три-  
н-бутилфосфин вместо трифенилфосфина, DEAD вместо DIAD, и в качестве растворителя используют  
диоксан вместо ТГФ. Очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием  
20 градиента 80–100% DCM в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  635 и 637 (M+H).

#### Способ получения 59

Этил-2-[2-[3-[5-[[6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-цианофенил]пропокси]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-  
25 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

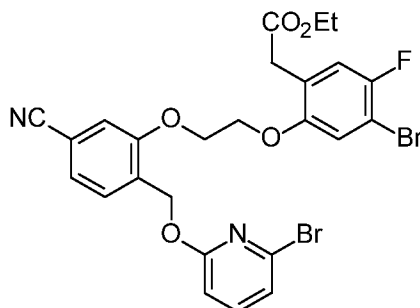




Медленно добавляют раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (390 мг, 1,7 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) к раствору трифенилфосфина (435 мг, 1,66 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-(3-гидроксипропил)бензонитрила (400 мг, 1,09 ммоль) и этил-2-[5-фтор-2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат (480 мг, чистота 83%, 1,23 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при 5 комн. темп. Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляют трифенилфосфин (170 мг, 0,65 ммоль) и через 5 мин медленно добавляют раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (157 мг, 0,65 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл). Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в циклогексанах с 10 получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого воскообразного твердого вещества (689 мг, чистота 90%, 86%). ЭР-МС  $m/z$  653 и 655 (M+H).

#### Способ получения 60

Этил-2-(4-бром-2-(2-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенокси)этокси)-5-фторфенил)ацетат

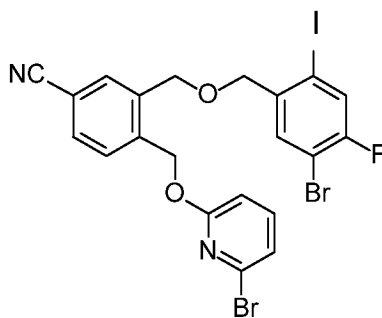


15

К раствору 4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила (640 мг, 1,83 ммоль), этил-2-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (506 мг, 1,83 ммоль), и TMAP (671 мг, 3,70 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляют три-N-бутилфосфин (0,91 мл, 3,65 ммоль). Перемешивают при 35 °С в течение 2 ч. Реакцию гасят с помощью MeOH, и концентрируют неочищенную смесь. Остаток очищают 20 посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением 876 мг указанного в заголовке соединения (79%). ЭР-МС  $m/z$  607, 609 и 611 (M+H).

#### Способ получения 61

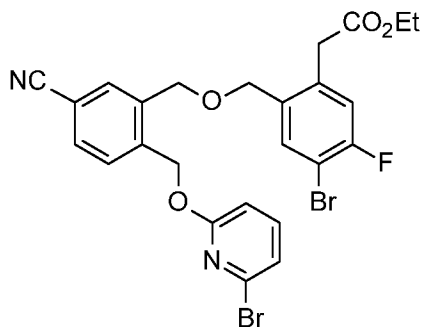
3-(((5-Бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 34, с использованием 3-(((5-бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-(гидроксиметил)бензонитрила. Указанное в заголовке соединение очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гептане. ЭР-МС  $m/z$  631, 633 и 635 (M+H).

#### Способ получения 62

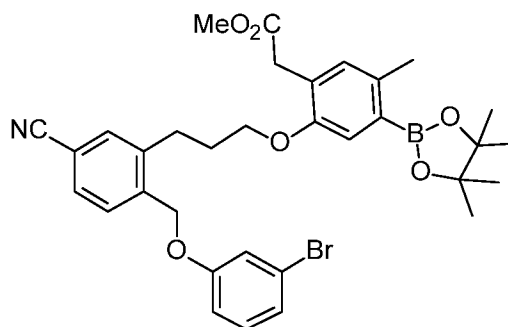
Этил-2-(4-бром-2-(((2-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианобензил)окси)метил)-5-фторфенил)ацетат



К раствору 3-(((5-бром-4-фтор-2-йодбензил)окси)метил)-4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила (2,69 мг, 4,3 ммоль) в ACN (75 мл) добавляют бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (305 мг, 0,43 ммоль), TEA (1,48 мл, 10,6 ммоль) и муравьиную кислоту (0,24 мл, 6,4 ммоль). Реакцию перемешивают при 70 °C и добавляют раствор этилдиазоацетата (2 М в DCM, 8,5 мл, 17 ммоль) в ACN (25 мл) в течение 10 мин. Перемешивают при 70 °C в течение 2 ч. Добавляют вторые порции (половину изначально добавленных количеств) всех реагентов и нагревают еще 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc и органический слой промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гептане с получением 898 мг указанного в заголовке соединения (36%). ЭР-МС  $m/z$  591, 593 и 595 (M+H).

#### Способ получения 63

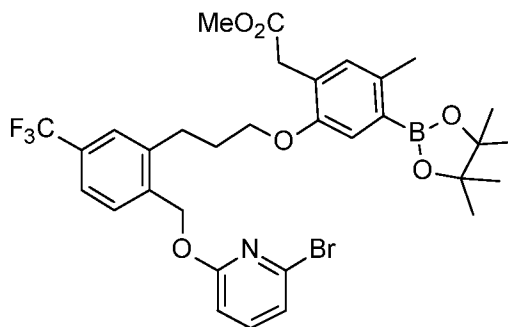
Метил-2-[2-[3-[2-[(3-бромфенокси)метил]-5-цианофенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 54, с использованием 4-[(3-бромфенокси)метил]-3-(3-гидроксипропил)бензонитрила и метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, с использованием 1,4-диоксана в качестве реакционного растворителя и добавлением DEAD в виде 40%-го раствора в толуоле. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 80 до 100% DCM в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  651 и 653 ( $M+NH_4^+$ ).

Способ получения 64

10 Метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

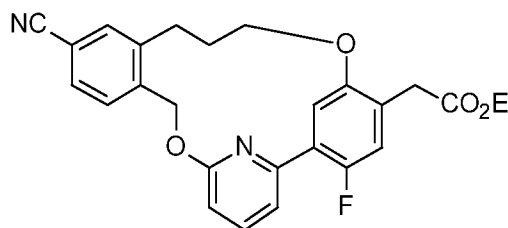


Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 54, с использованием 3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-ола и метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, добавляя к реакции DEAD в виде 40%-го раствора в толуоле. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 85 до 100% DCM в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  678 и 680 ( $M+H$ ).

20

Способ получения 65

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



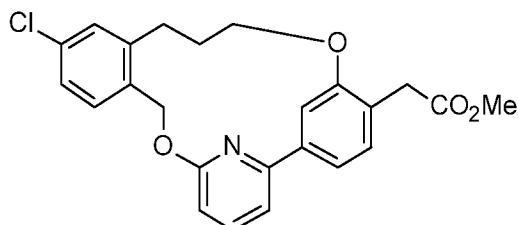
К раствору этил-2-[4-бром-2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-цианофенил]пропокси]-5-фторфенил]ацетата (1,1 г, 0,92 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляют гексаметилдиолово (0,71 г, 2,2 ммоль).

Добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,20 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 60 ч. Концентрируют при пониженном давлении, и очищают осадок посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 5 до 45% EtOAc в гексанах с получением 303 мг указанного в заголовке соединения (47%). ЭР-МС  $m/z$  447 (M+H).

5

Способ получения 66

Метил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

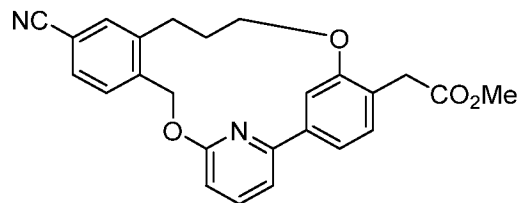


К смеси метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлорфенил]пропокси]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (306 мг, 0,49 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (XPhos Gen 2, 28,9 мг, 0,036 ммоль) и фосфата калия (420 мг, 1,94 ммоль) добавляют ТГФ (48 мл) и воду (5,4 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 40 °С в течение 15 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM, адсорбируют на Celite® и очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением 152 мг указанного в заголовке соединения (74%). ЭР-МС  $m/z$  424 и 426 (M+H).

15

Способ получения 67

Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



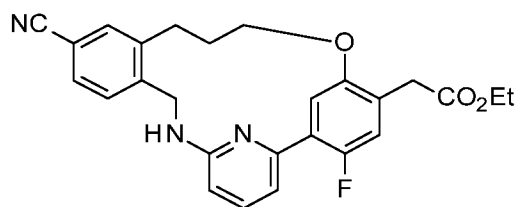
20

К смеси метил-2-[2-[3-[2-[[6-бромпиридин-2-ил)окси]метил]-5-цианофенил]пропокси]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (19,7 г, 31,7 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (XPhos Gen 2, 1,3 г, 1,6 ммоль) и фосфата калия (28,5 г, 132 ммоль) добавляют ТГФ (500 мл) и воду (52 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 45 °С в течение 2 ч 15 мин. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc (200 мл) и промывают полунасыщенным солевым раствором (400 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в EtOAc (100 мл), и собирают твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество промывают с помощью EtOAc (3 × 30 мл) с получением 10,7 г указанного в заголовке соединения (82%). ЭР-МС  $m/z$  415 (M+H).

30

Способ получения 68

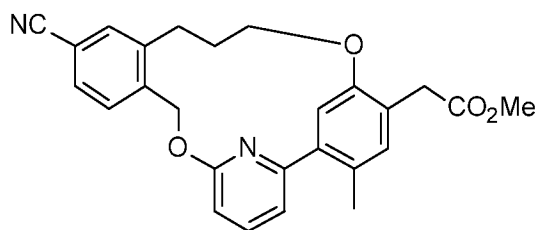
Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



- К раствору этил-2-[2-[3-[2-[[[6-бром-2-пиридил)амино]метил]-5-цианофенил]пропокси]-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-фторфенил]ацетата (460 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (11,5 мл) добавляют PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (77 мг, 0,11 ммоль) и 1 М водный раствор фосфата калия (1,73 мл, 1,73 ммоль).
- 5 Перемешивают при 70°C в течение 2 ч, охлаждают до комн. темп. и разбавляют реакционную смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и EtOAc (10 мл). Разделяют фазы, проводят экстракцию водной фазы с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством
- 10 хроматографии на силикагеле с использованием 30% EtOAc в циклогексанах в качестве элюирующей системы с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 446 (M+H).

#### Способ получения 69

Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



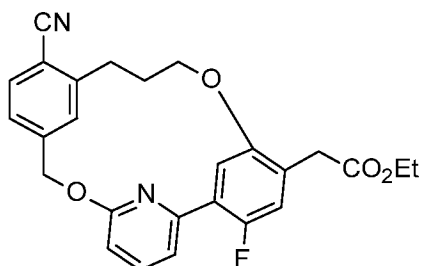
15

Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-цианофенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата. Очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 429 (M+H).

20

#### Способ получения 70

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



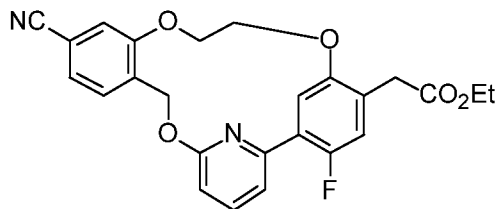
- К раствору этил-2-[2-[3-[5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-цианофенил]пропокси]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (650 мг, чистота 90%, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (119 мг, 0,18 ммоль) и 1 М водный раствор фосфата калия (2,7 мл, 2,7 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °С в течение 15 мин в атмосфере азота, затем охлаждают до
- 25

комн. темп. и разбавляют с помощью DCM. Сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 38%) в виде очень бледно-коричневого твердого соединения. ЭР-МС *m/z* 447 (M+H).

5

Способ получения 71

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



К раствору этил-2-(4-бром-2-(2-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенокси)этокси)-5-фторфенил)ацетата (400 мг, 0,66 ммоль), KOAc (0,2 г, 2,0 ммоль), бис(пинаcolato)дибора (187 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (2,2 мл) добавляют комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (27 мг, 0,032 ммоль). Смесь перемешивают при 85 °С в течение 1 ч, затем разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют ТГФ (66 мл), трехосновный фосфат калия (0,6 г, 3,0 ммоль), воду (7,3 мл) и предварительно приготовленный раствор хлорида палладия (II) (6,0 мг, 0,033 ммоль) и 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил (32 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивают при 45 °С в течение 16 ч. Неочищенную смесь разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 ×). Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением 94 мг указанного в заголовке соединения (32%). ЭР-МС *m/z* 449 (M+H).

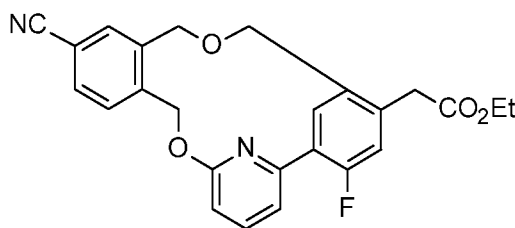
10

15

20

Способ получения 72

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



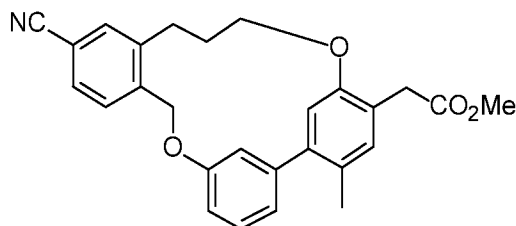
25

Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 65, с использованием этил-2-(4-бром-2-(((2-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианобензил)окси)метил)-5-фторфенил)ацетата, с использованием 1,1 экв. гексаметилдиолова и с Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM в качестве катализатора и перемешивая реакцию при 100 °С в течение 3,5 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 80% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 433 (M+H).

30

Способ получения 73

Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензолциклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

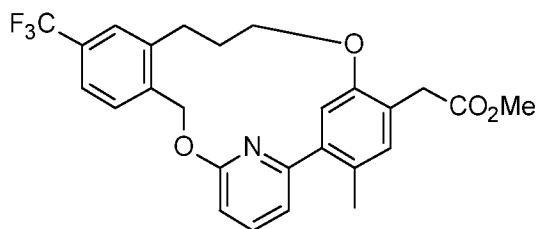


5            Указанное в заголовке соединение получают, по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[2-[(3-бромфенокси)метил]-5-цианофенил]пропоксид]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, перемешивая реакционную смесь при 40 °С в течение 1 ч. Смесь очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 428 (M+H).

10

Способ получения 74

Метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

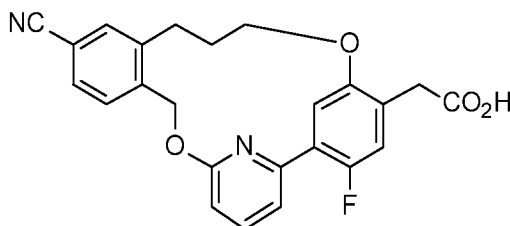


15            Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)фенил]пропоксид]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, перемешивая реакционную смесь при 40 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 472 (M+H).

20

Способ получения 75

2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



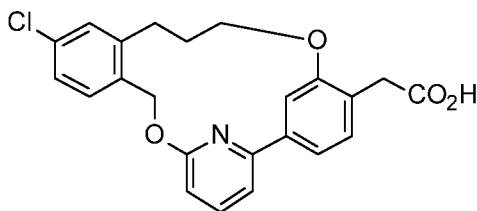
25

К смеси этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (290 мг, 0,649 ммоль) в смеси ACN : вода (5 мл : 0,5 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (0,30 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в

течение 15 ч. Доводят уровень pH реакционной смеси до уровня pH 7 при помощи 1,0 М водного раствора лимонной кислоты и концентрируют при пониженном давлении для удаления летучих веществ. Остаток разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (50 мл) и насыщенным водным NaCl (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 238 мг указанного в заголовке соединения (88%), которое используют в неочищенном виде в способах получения 85 и 86. ЭР-МС  $m/z$  419 (M+H).

Способ получения 76

2-(5<sup>4</sup>-Хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



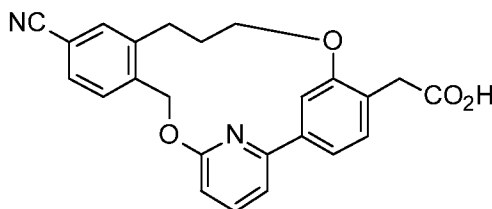
10

К смеси метил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (152 мг, 0,36 ммоль) в ACN (3,6 мл) и ТГФ (3 мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (1,0 М, 1,1 мл, 1,1 ммоль). Смесь перемешивают при 40 °С в течение 2 ч. Реакцию гасят водным раствором лимонной кислоты (1,0 М, 2,2 мл) и затем разбавляют EtOAc. Водный слой удаляют и проводят экстракцию с помощью EtOAc (2 × 3 мл). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 150 мг указанного в заголовке соединения (100%), которое используют в неочищенной форме в способе получения 87. ЭР-МС  $m/z$  410 (M+H).

15

Способ получения 77

2-(5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



20

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75, начиная с метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. После завершения реакции охлаждают до комн. темп. и нейтрализуют водным раствором лимонной кислоты. Полученный осадок фильтруют и сушат полученный на фильтре осадок в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100%). ЭР-МС  $m/z$  401 (M+H)

25

Способ получения 78

2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

30



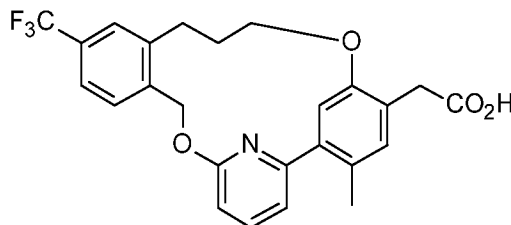




ил)ацетата, перемешивая реакционную смесь при 45 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение используют в неочищенном виде в способе получения 99. ЭР-МС  $m/z$  412 (M-H).

Способ получения 84

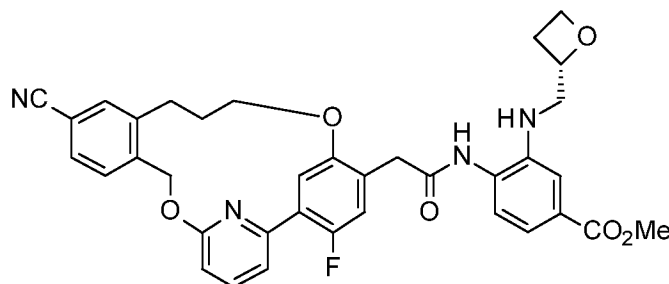
5 2-(1<sup>6</sup>-Метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение используют в неочищенном виде в способе получения 100. ЭР-МС  $m/z$  458 (M+H).

Способ получения 85

15 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

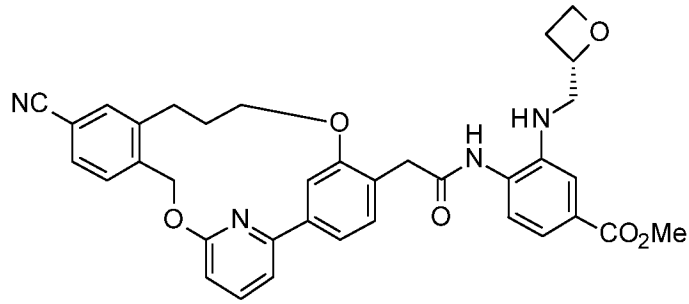


К смеси 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты, (без очистки, 0,170 г, 0,361 ммоль) и метил-4-амино-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695; 100 мг, 0,423 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляют EDC (125 мг, 0,639 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 15 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония до pH 6. Смесь разбавляют водой (5 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические вещества промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире с получением 225 мг указанного в заголовке соединения (71%). ЭР-МС  $m/z$  637 (M+H).

Способ получения 86

30 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

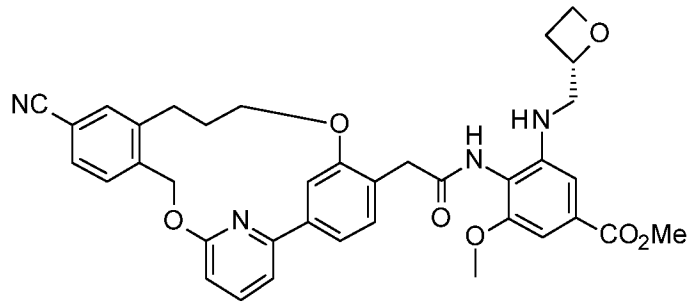




Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695). Указанное в заголовке соединение получают и используют без очистки в способе получения 105. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H)

#### Способ получения 89

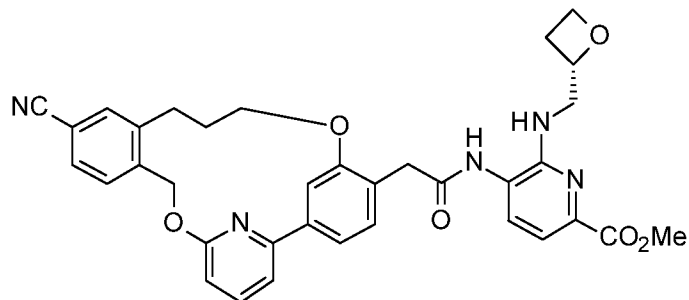
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-метокси-5-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (способ получения 17). Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 80% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 649 (M+H).

#### Способ получения 90

Метил-(S)-5-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат



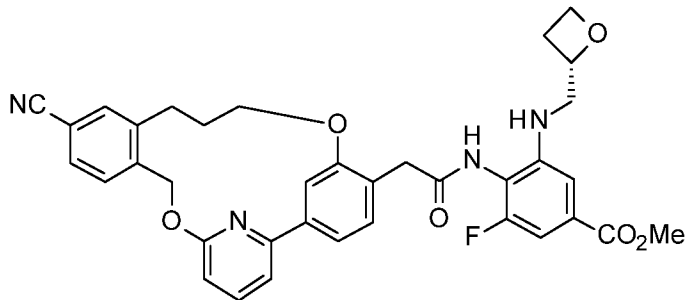
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-

ил)уксусной кислоты (0,3 г, 0,75 ммоль) и метил-(S)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколината. Указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 107) без очистки. ЭР-МС  $m/z$  620 (M+H)

5

Способ получения 91

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

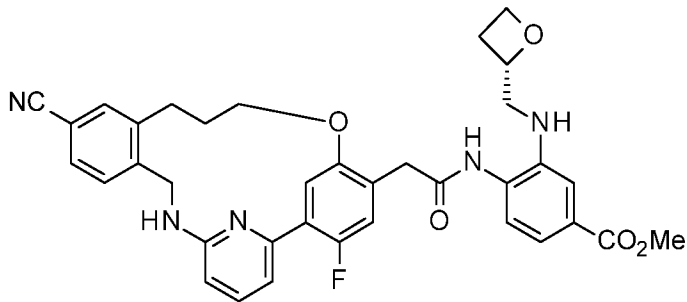


10 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-фтор-5-[(2S)-оксетан-2-илметил]амино]бензоата. Указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 108) без очистки. ЭР-МС  $m/z$  637 (M+H)

15

Способ получения 92

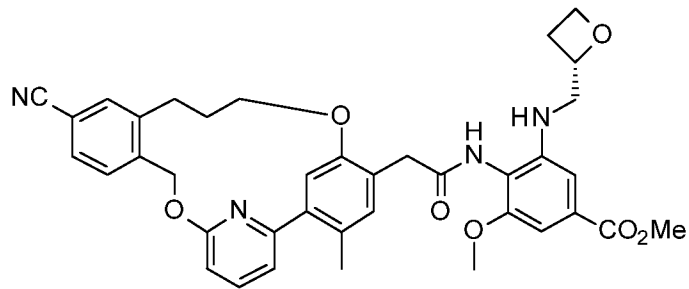
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



20 К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (115 мг, 0,27 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляют метил-4-амино-3-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (получен по существу как описано в WO 2020/263695) (75 мг, 0,32 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль). Перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляют водой (10 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (4 × 5 мл). Объединенные органические вещества промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и  
25 концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (160 мг, 79%). ЭР-МС  $m/z$  636 (M+H).

Способ получения 93

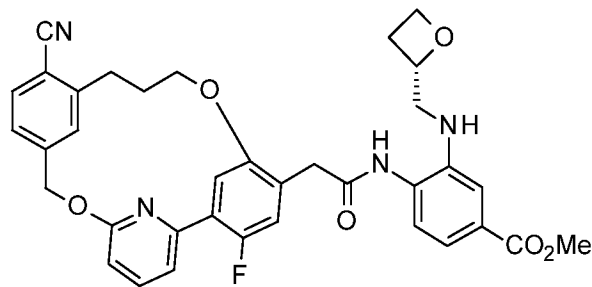
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86, с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (способ получения 17). Неочищенное указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 103) без очистки. ЭР-МС *m/z* 663 (M+H).

Способ получения 94

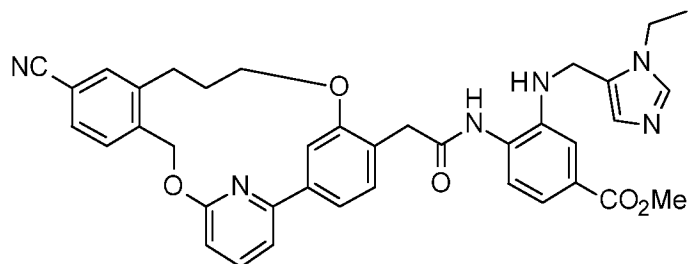
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695). Указанное в заголовке соединение используют в неочищенном виде без очистки в способе получения 110. ЭР-МС *m/z* 637 (M+H).

Способ получения 95

Метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат

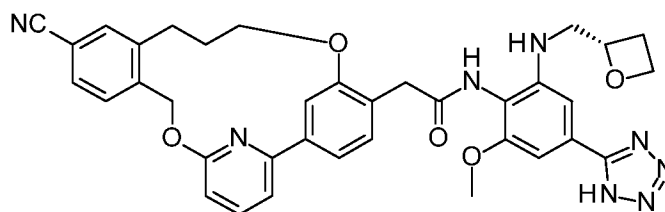


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) и метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (способ получения 19). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 18 ч, затем разбавляют водой и EtOAc, затем четыре раза проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения которое используют в неочищенном виде в способе получения 111. ЭР-МС *m/z* 657 (M+H).

10

Способ получения 96

(S)-2-(5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)-N-(2-метокси-6-((оксетан-2-илметил)амино)-4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)ацетамид



15

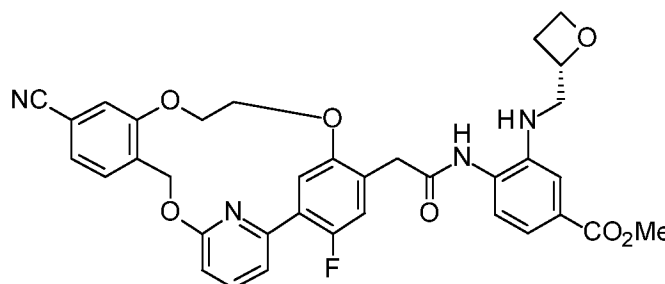
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и (S)-3-метокси-N1-(оксетан-2-илметил)-5-(1H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин. Перемешивают при комн. темп. в течение 67 ч. Смесь разбавляют водой и EtOAc и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане, а затем от 0 до 10% MeOH в DCM. ЭР-МС *m/z* 659 (M+H).

20

Способ получения 97

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

25



30

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695), перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc.

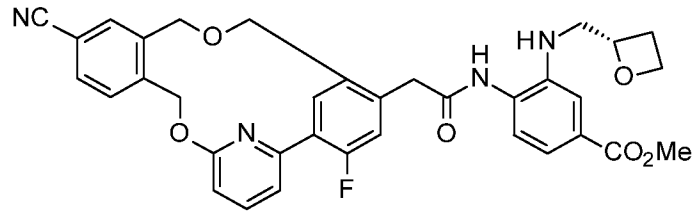


Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют в неочищенном виде в способе получения 112. ЭР-МС  $m/z$  639 (M+H).

5

Способ получения 98

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



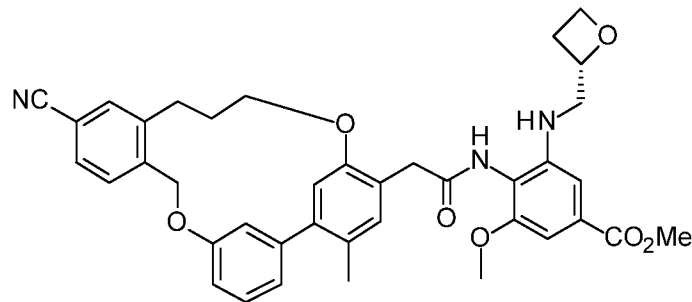
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695), перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и EtOAc и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют в неочищенном виде в способе получения 113. ЭР-МС  $m/z$  623 (M+H).

15

Способ получения 99

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

20



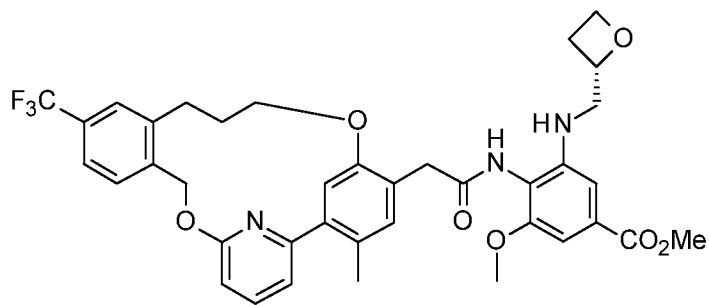
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 85 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 83) и метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (способ получения 17). Указанное в заголовке соединение используют без очистки в способе получения 114. ЭР-МС  $m/z$  662 (M+H).

25

Способ получения 100

Метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

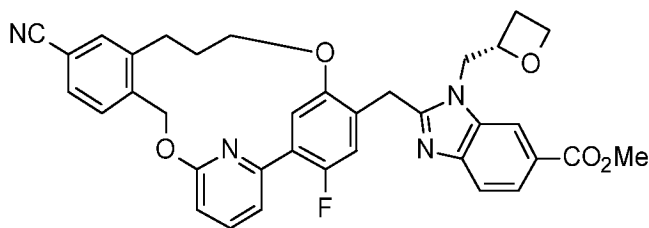
30



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 85 с использованием 2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 84) и метил-4-амино-3-метокси-5-  
5 [[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (способ получения 17). Указанное в заголовке соединение используют в виде исходного продукта без очистки в способе получения 115. ЭР-МС *m/z* 706 (M+H).

#### Способ получения 101

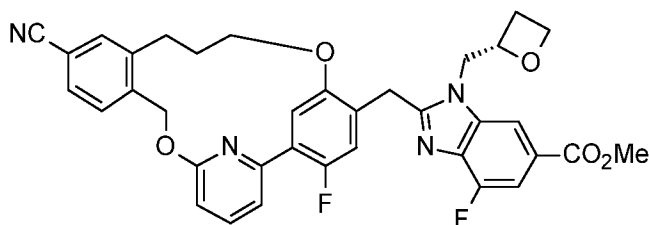
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-  
10 ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Перемешивают раствор метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (220 мг, 0,295 ммоль) в уксусной кислоте (3,0 мл) при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 200 мг указанного в заголовке соединения (87%), которое используют в неочищенном виде в примере 1. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H).

#### Способ получения 102

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-  
20 ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



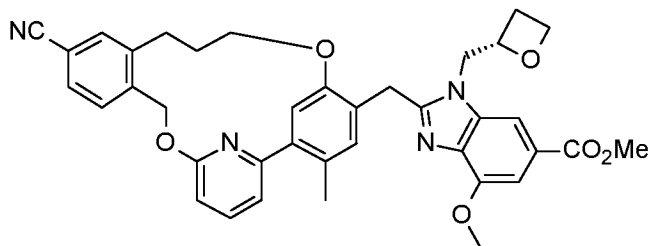
Перемешивают метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (0,46 г, 0,56 ммоль) в уксусной кислоте (5,0 мл) при 55 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют и растворяют остаток в EtOAc (100 мл). Органическую фазу перемешивают насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия и соевым раствором. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента 5–60% EtOAc в гексанах с получением 0,24 г указанного в заголовке соединения (67%). ЭР-МС  $m/z$  637 (M+H).

5

Способ получения 103

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



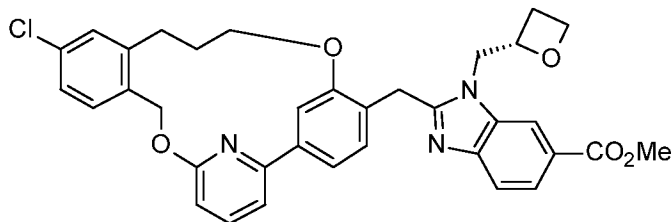
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 93) и смеси 1 : 1 DCM : уксусная кислота. Очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 60% EtOAc в DCM. ЭР-МС  $m/z$  645 (M+H).

15

Способ получения 104

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



20

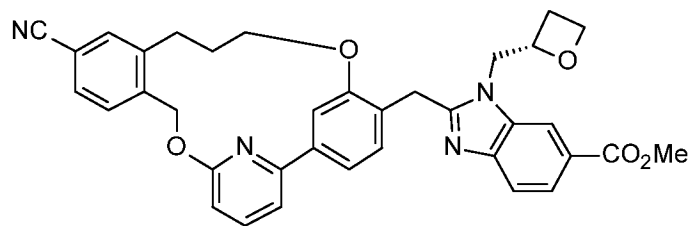
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102, с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, перемешивая реакционную смесь при 55 °С в течение 3,5 ч и затем при 65 °С в течение 2 ч. Концентрируют смесь при пониженном давлении и азеотропируют при помощи ACN. Растворяют остаток в DCM, адсорбируют на Celite® и очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  610 (M+H).

25

Способ получения 105

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

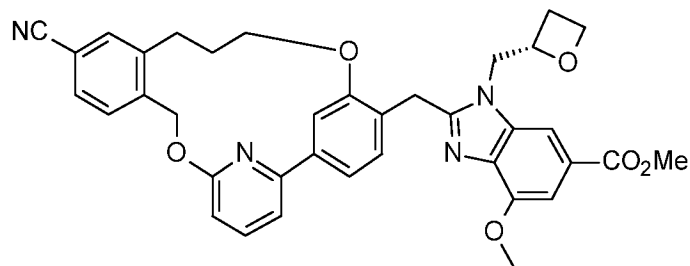
30



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 88) в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 60% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 601 (M+H).

Способ получения 106

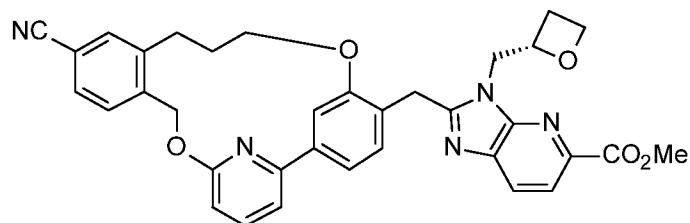
- 10 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 60% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 631 (M+H).

Способ получения 107

- 20 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

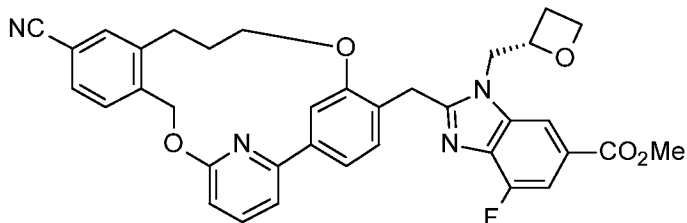


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102, с использованием метил-(S)-5-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколината в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота, увеличивая время реакции до 48 ч. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 60% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-

МС  $m/z$  602 (M+H).

Способ получения 108

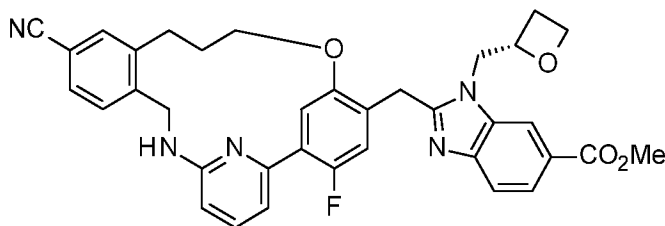
5 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



10 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (0,38 г, 0,48 ммоль) в смеси 1 : 1 дихлорэтана и уксусной кислоты. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 60% EtOAc в DCM с получением 0,24 г указанного в заголовке соединения (67%). ЭР-МС  $m/z$  619 (M+H).

Способ получения 109

15 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

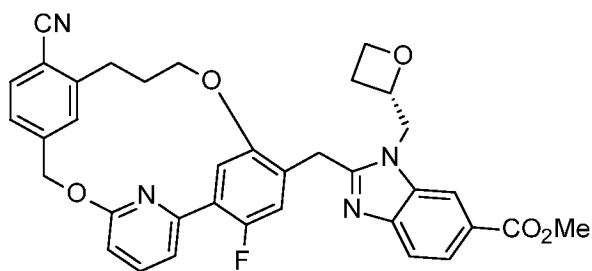


20 Нагревают раствор метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (160 мг, 0,20 ммоль) в 1,2-дихлорэтана (1,5 мл) и уксусной кислоте (1,25 мл) при 50 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в DCM с получением 70 мг (53%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  618 (M+H).

25

Способ получения 110

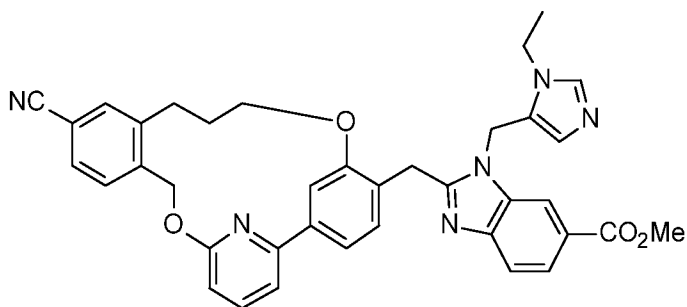
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 109 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, перемешивая 5 реакционную смесь при 60 °С в течение 5,5 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H).

Способ получения 111

10 Метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

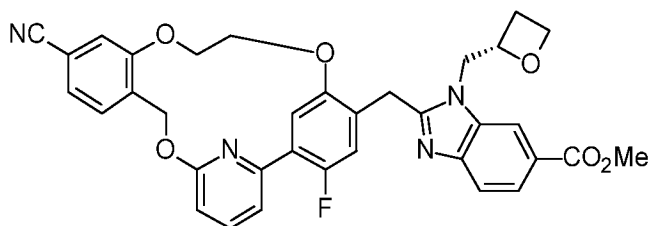


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 101 с использованием метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (способ получения 95), перемешивая 15 реакционную смесь при 65 °С в течение 5 ч, затем при 80 °С в течение 17 ч. Раствор концентрируют и азеотропируют при помощи ACN. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем градиента от 0 до 10% MeOH в DCM. ЭР-МС *m/z* 639 (M+H).

20

Способ получения 112

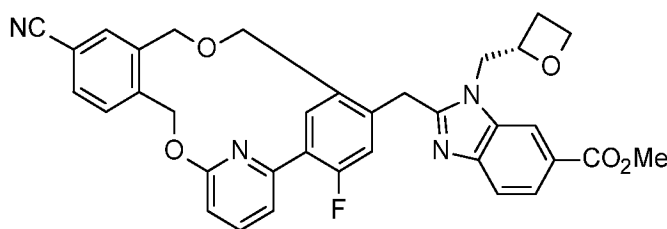
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 101 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, перемешивая реакционную смесь при 65 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и азеотропируют при помощи ACN. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане, затем градиента от 0 до 2% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 621 (M+H).

Способ получения 113

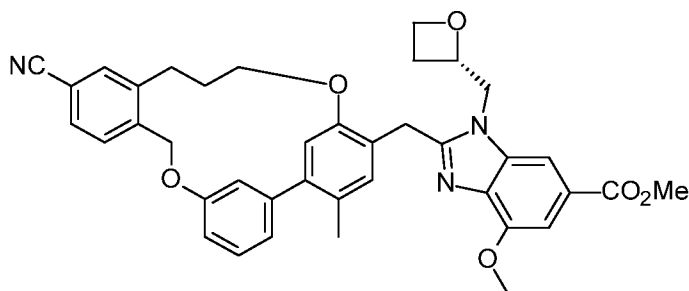
10 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 101 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, перемешивая реакционную смесь при 65 °С в течение 1,5 ч. Раствор концентрируют и азеотропируют при помощи ACN, затем остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

Способ получения 114

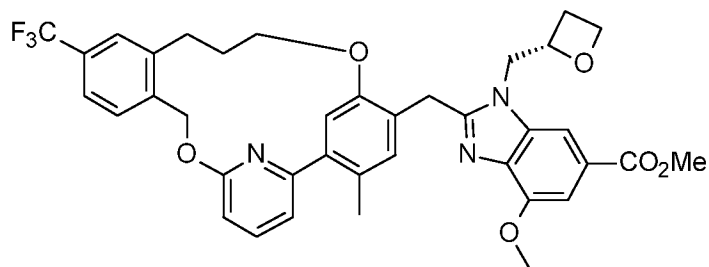
20 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 99) в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота. ЭР-МС *m/z* 645 (M+H).

Способ получения 115

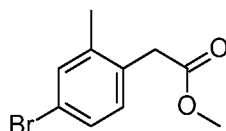
30 Метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 100) в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 80 до 100% DCM в гексане. ЭР-МС  $m/z$  688 (M+H).

#### Способ получения 116

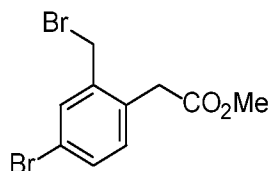
Метил-2-(4-бром-2-метилфенил)ацетат



Добавляют тионил хлорид (2,5 мл, 34,3 ммоль) по каплям в течение 15 мин при 4 °С к раствору 2-(4-бром-2-метилфенил)уксусной кислоты (5 г, 20,74 ммоль) в MeOH (42 мл). Перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч, затем выпаривают растворители при пониженном давлении. К остатку добавляют воду (50 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> до доведения раствора до pH 7–8, затем проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (5,06 г, 100%). Указанное в заголовке соединение не ионизируют путем ЖХМС и используют в способе получения 117 без дополнительной характеристики.

#### Способ получения 117

Метил- 4-бром-2-(бромметил)фенил ацетат



Пропускают раствор метил-2-(4-бром-2-метилфенил)ацетата (4,03 г, 15,7 ммоль) и N-бромсукцинимид (2,66 г, 14,9 ммоль) в ACN (85 мл) через фотохимический проточный реактор, оснащенный лампами 4 лампами 370 нм и 4 лампами 440 нм, (размер реактора — 52 мл, продолжительность пребывания — 1,3 мл/мин, 40 °С). Раствор собирают в течение 2 ч, выпаривают растворитель, затем к остатку добавляют воду (20 мл) и МТВЕ (20 мл). Слои разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (2 × 20 мл). Органические вещества объединяют, промывают 20% водным раствором

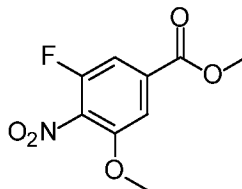


NaHSO<sub>3</sub>, водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% DCM в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде белого восковидного твердого вещества (5,1 г, чистота 85%, выход 75%). ЭР-МС *m/z* 338/340/342 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

5

Способ получения 118

Метил-3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензоат

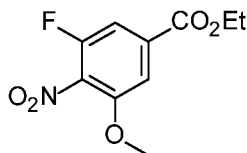


К раствору метил-3,5-дифтор-4-нитро-бензоата (0,3 г, 1,38 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляют раствор метилата натрия (25% по массе в MeOH, 0,33 мл, 1,44 ммоль), и нагревают реакционную смесь при 65 °С в течение 2,5 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., затем добавляют воду и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Органические вещества объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от EtOAc в гептане (0–10%) с получением 245 мг (76%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 230 (M+H).

15

Способ получения 119

Этил-3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензоат

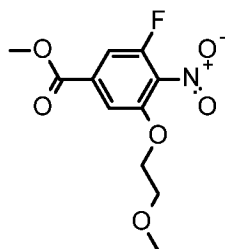


Серную кислоту (2 мл, 3,1 г, 31 ммоль) добавляют к раствору 3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензойной кислоты (0,67 г, 3,1 ммоль) в EtOH (10 мл) и смесь нагревают до 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и проводят экстракцию с помощью DCM. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,73 г, 96%) которое используют без дополнительной очистки в способе получения 121. ЭР-МС *m/z* 244 (M+H).

20  
25

Способ получения 120

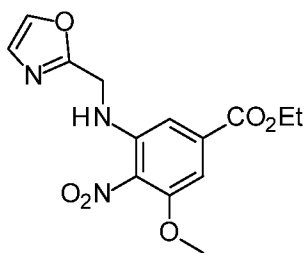
Метил-3-фтор-5-(2-метоксиэтоксид)-4-нитро-бензоат



Гидрид натрия (92 мг, 2,30 ммоль) суспендируют в ТГФ (10 мл), затем добавляют 2-метоксиэтанол (0,18 мл, 2,31 ммоль) и перемешивают при комн. темп. в течение 30 мин. Далее добавляют метил-3,5-дифтор-4-нитро-бензоат (0,5 г, 2,30 ммоль) и перемешивают смесь при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органические вещества сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 40%) в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 274 (M+H).

Способ получения 121

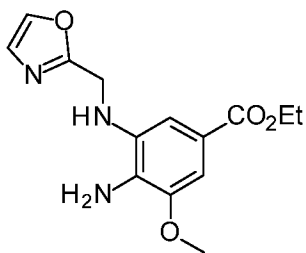
Этил-3-метокси-4-нитро-5-(оксазол-2-илметиламино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в Способе получения 14 с использованием этил-3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензоата (0,30 г, 1,0 ммоль) и 1-(1,3-оксазол-2-ил)метанамина гидрохлорида (0,20 г, 1,0 ммоль). Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане. ЭР-МС *m/z* 322 (M+H).

Способ получения 122

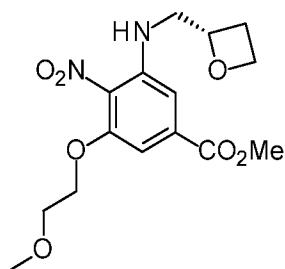
Этил-4-амино-3-метокси-5-(оксазол-2-илметиламино)бензоат



Порошок железа (0,33 г, 5,8 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (0,015 г, 0,28 ммоль) суспендируют в воде (4,4 мл) и добавляют уксусную кислоту (0,07 мл, 1,18 ммоль). Перемешивают при 50 °С в течение 15 мин, затем добавляют раствор этил-3-метокси-4-нитро-5-(оксазол-2-илметиламино)бензоата (0,165 г, 0,514 ммоль) в DMF (1,45 мл). Смесь перемешивают при 50 °С в течение 20 мин, охлаждают до комн. темп., фильтруют смесь через Celite® и промывают при помощи EtOAc (100 мл). Органические вещества промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 74%) в виде желтого масла, которое используют без очистки в Способе получения 169. ЭР-МС *m/z* 292 (M+H).

Способ получения 123

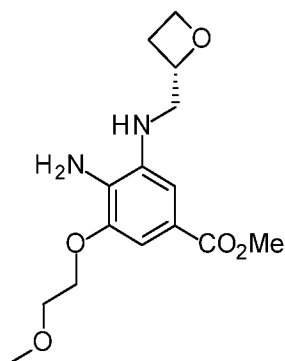
Метил-3-(2-метоксиэтокси)-4-нитро-5-[[2S]-оксетан-2-ил]-метиламино]бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 14 с использованием метил-3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-4-нитро-бензоата и [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане. ЭР-МС  $m/z$  341 (M+H).

Способ получения 124

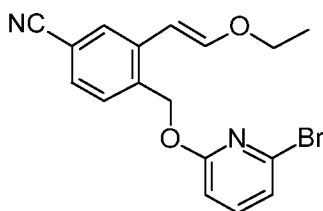
Метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 122, с использованием метил-3-(2-метоксиэтокси)-4-нитро-5-(оксетан-2-ил-метиламино)бензоата. Продукт используют без дополнительной очистки в способе получения 170. ЭР-МС  $m/z$  311 (M+H).

Способ получения 125

4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-[(E)-2-этоксивинил]бензонитрил



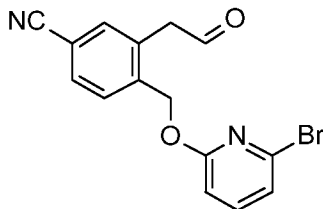
К раствору 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-йод-бензонитрила (6 г, 14,45 ммоль) в 1,4 диоксане (100 мл) при барботировании азотом, добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,5 г, 29 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (835 мг, 0,72 ммоль) и (E)-1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (4,2 мл, 18,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают в атмосфере азота при 90 °C в течение 1 суток, затем добавляют дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (835 мг, 0,72 ммоль) и (E)-1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты сложного пинаколового эфира (1 мл, 4,48 ммоль). Продолжают нагревать смесь при 90 °C в течение 2 суток. Охлаждают смесь, добавляют воду (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 60 мл).

Органические вещества объединяют, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10%  $EtOAc$  в циклогексанах с получением 3,6 г (выход 60%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  359/361 (M+H).

5

Способ получения 126

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-оксоэтил)бензонитрил

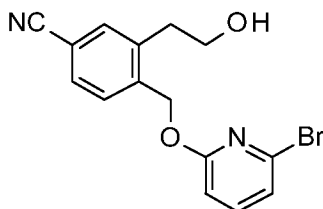


К раствору 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-[(E)-2-этоксивинил]бензонитрила (3,6 г, 8,5 ммоль) в ТГФ (54 мл) добавляют 4M HCl в 1,4-диоксане (21 мл, 85 ммоль). Перемешивают смесь в течение 20 ч при комн. темп. Смесь концентрируют, добавляют воду (50 мл) и 2M водный раствор карбоната натрия до уровня pH 8, и затем проводят экстракцию с помощью  $EtOAc$  (3 × 40 мл). Органические вещества объединяют, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (3,9 г, 97%). ЭР-МС  $m/z$  331/333 (M+H).

15

Способ получения 127

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрил



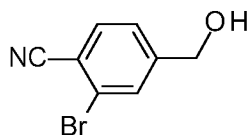
К раствору 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-оксоэтил)бензонитрила (3,9 г, 8,24 ммоль) в MeOH (60 мл), добавляют боргидрид натрия (550 мг, 14,53 ммоль) порциями. Перемешивают смесь в течение 1 ч при комн. темп., выпаривают растворитель, добавляют DCM (30 мл) и 1M раствор NaOH (10 мл), и перемешивают в течение 10 мин. Фазы разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью дополнительного количества DCM (2 × 5 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40%  $EtOAc$  в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде белого восковидного твердого вещества (1,71 г, 60%). ЭР-МС  $m/z$  333/335 (M+H).

20

Способ получения 128

2-бром-4-(гидроксиметил)бензонитрил

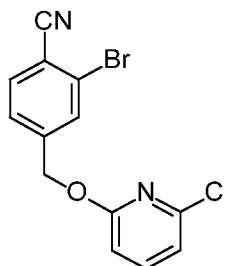
30



Боргидрид лития в ТГФ (7,7 мл, 15,4 ммоль, 2,0 моль/л) добавляют к раствору этил-3-бром-4-цианобензоата (2 г, 7,71 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Дают смеси достигнуть комн. темп. и перемешивают в течение ночи. Удаляют большую часть ТГФ и добавляют лимонную кислоту (5% водный раствор) осторожно при 0 °С. Проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc, органические слои объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 30 до 100% EtOAc в циклогексанах с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, чистота 92%, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,57 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 5,9 Гц, 2H).

Способ получения 129

2-Бром-4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил



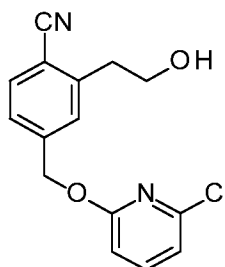
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 30 с использованием 2-бром-4-(гидроксиметил)бензонитрил и 6-хлорпиридин-2-ол. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% EtOAc в циклогексанах. ЭР-МС *m/z* 323, 325, 327 (M+H).

20

Способ получения 130

4-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-(2-гидроксиэтил)бензонитрил



25

В виалу помещают комплекс хлорида никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (34 мг, 0,15 ммоль) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (48 мг, 0,17 ммоль). Виалу продувают азотом и добавляют безводный 1,2-диметоксиэтан (3 мл). Перемешивают смесь в течение 15 мин.

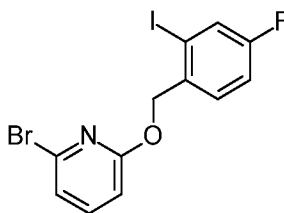
В другую виалу помещают Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (335 мг, 3,13 ммоль), 2-бром-4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил (502 мг, 1,55 ммоль) и (Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy))PF<sub>6</sub> (18 мг, 0,016 ммоль).

Вials продувают азотом и добавляют безводный 1,2-диметоксиэтан (12 мл), 2-бромэтанол (1,1 мл, 15 ммоль), трис(триметилсилил)силан (740 мкл, 2,33 ммоль) и предварительно подготовленный Ni-катализатор. Барботируют смесь азотом в течение 5 мин и облучают в фотовосстановительной камере EvoluChem™ с СИД-осветителем Kessil 456 нм с вентилятором в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают, промывают DCM и концентрируют фильтрат. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующей системы градиента от 0 до 10% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 42%) в виде желтого воскообразного твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  289, 291 (M+H).

10

Способ получения 131

2-Бром-6-[(4-фтор-2-йод-фенил)метокси]пиридин

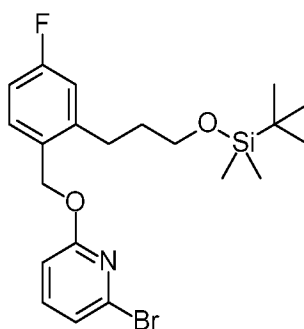


К смеси (4-фтор-2-йод-фенил)метанола (2,0 г, 7,9 ммоль), 2-бром-6-фтор-пиридина (1,4 г, 7,9 ммоль), и 1,4-диоксана (25 мл) добавляют *tert*-бутоксид калия (1,20 г, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60 °C в течение 16 ч. Реакцию разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и фильтруют через Celite®. Фильтрат промывают водой (2 × 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 5 до 50% DCM в гексанах с получением 2,16 г указанного в заголовке соединения (67%). ЭР-МС  $m/z$  408 и 410 (M+H).

20

Способ получения 132

3-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-фтор-фенил]пропокси-*tert*-бутил-диметил-силан

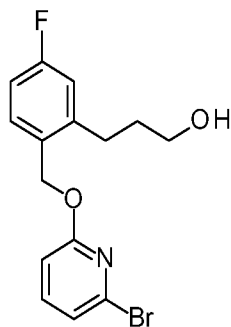


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 28, с использованием 2-бром-6-[(4-фтор-2-йод-фенил)метокси]пиридина. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гексанах с получением масла, которое не ионизировалось в ЭР-МС, и которое напрямую используют в способе получения 133 без дополнительной идентификации.

30

Способ получения 133

3-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-фтор-фенил]пропан-1-ол

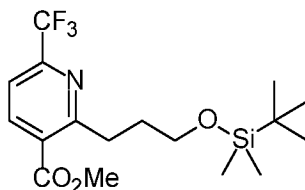


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 29, с использованием 3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-фтор-фенил]пропокси-*трет*-бутил-диметил-силана (способ получения 132). ЭР-МС  $m/z$  340 и 342 (M+H).

5

Способ получения 134

Метил-2-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат

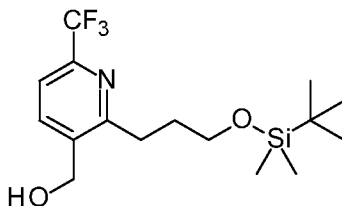


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 28, с использованием метил-2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в DCM. ЭР-МС  $m/z$  378 (M+H).

10

Способ получения 135

15 [2-[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксипропил]-6-(трифторметил)-3-пиридил]метанол

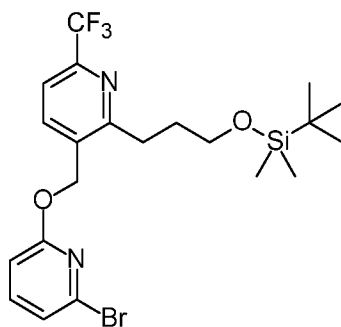


Охлаждают смесь метил-2-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропил]-6-(трифторметил) пиридин-3-карбоксилата (2,0 г, 5,3 ммоль), добавляют ТГФ (40 мл) при -10 °С на бане со льдом/солью. К этой смеси добавляют гидрид лития-алюминия (0,20 г, 5,3 ммоль) и перемешивают при охлаждении в течение 1 ч. Реакцию гасят, добавляя по каплям воду (1 мл), затем разбавляют EtOAc (50 мл). Фильтруют полученную смесь через Celite® и промывают при помощи EtOAc (100 мл). Фильтрат промывают водой (100 мл) и насыщенным водным NaCl (100 мл), затем сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г, 84%) в виде желто-коричневого масла, которое используют в способе получения 136 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  350 (M+H).

25

Способ получения 136

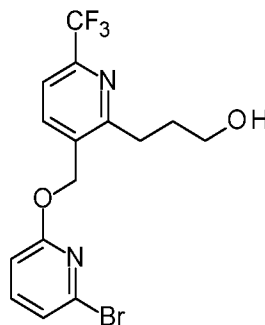
3-[3-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропокси-*трет*-бутил-диметил-силан



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 51 с использованием [2-[3-[*tert*-бутил(диметил)силил]оксипропил]-6-(трифторметил)-3-пиридил]метанола и 2-бром-6-фтор-пиридина, перемешивая реакционную смесь при 60 °С в течение 16 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 50% DCM в гексанах. ЭР-МС *m/z* 506 и 508 (M+H).

#### Способ получения 137

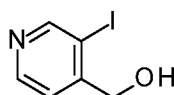
3-[3-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропан-1-ол



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 29 с использованием 3-[3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропокси-трет-бутилдиметил-силана. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 5 до 50% EtOAc в гексанах. ЭР-МС *m/z* 390 и 392 (M+H).

#### Способ получения 138

(3-Йод-4-пиридил)метанол

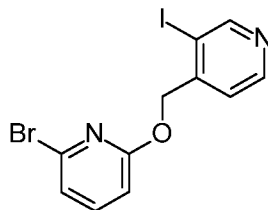


Охлаждают смесь метил-3-йодпиридин-4-карбоксилата (5,0 г, 19 ммоль) в ТГФ (40 мл) и MeOH (10 мл) до -10 °С с использованием бани со льдом и солью, затем добавляют боргидрид натрия (1,52 г, 40,2 ммоль) и перемешивают при охлаждении в течение 1 ч. Реакцию гасят, добавляя по каплям воду (1 мл), затем разбавляют EtOAc (50 мл). Фильтруют полученную смесь через Celite® и промывают EtOAc (100 мл). Фильтрат промывают водой (100 мл) и насыщенным водным NaCl (100 мл), затем сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 50% (1 : 4 MeOH : EtOAc) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, 36%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 236 (M+H).



Способ получения 139

2-Бром-6-[(3-йод-4-пиридил)метокси]пиридин

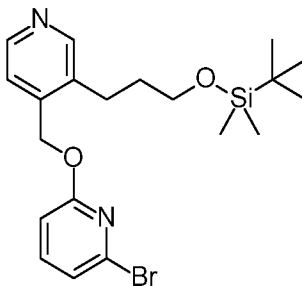


5            Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 51 с использованием (3-йод-4-пиридил)метанола и 2-бром-6-фтор-пиридина, перемешивая реакционную смесь при 60 °С в течение 16 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 50% EtOAc в DCM. ЭР-МС  $m/z$  390 и 392 (M+H).

10

Способ получения 140

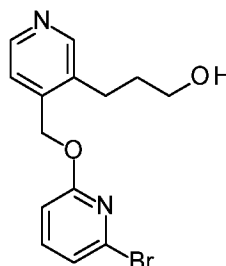
3-[4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропокси-*трет*-бутил-диметил-силан



15            Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 28, с использованием 2-бром-6-[(3-йод-4-пиридил)метокси]пиридина. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 80% EtOAc в гексанах, и используют в способе получения 141 без дополнительной характеристики.

Способ получения 141

3-[4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропан-1-ол

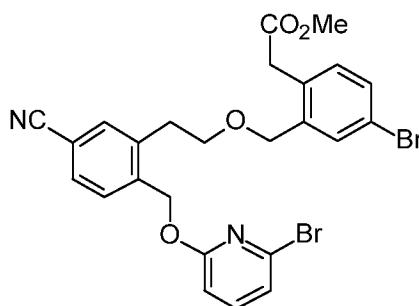


20

25            Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 29 с использованием 3-[4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропокси-*трет*-бутил-диметил-силана (способ получения 140). Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 75% (1 : 4 MeOH : EtOAc) в DCM. ЭР-МС  $m/z$  322 и 324 (M+H).

Способ получения 142

Метил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетат

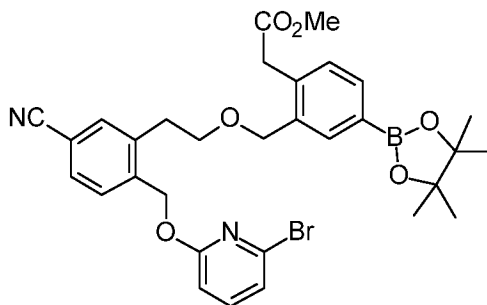


5 К раствору 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрила (1 г, 2,85 ммоль) и метил- 4-бром-2-(бромметил)фенил ацетата (1,65 г, 4,10 ммоль) в DCM (15 мл) при 4 °С добавляют 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,93 мл, 4,24 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (1,10 г, 4,24 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 ч при низкой температуре, затем при комн. темп. Через 5 ч добавляют  
10 дополнительное количество трифторметансульфонат серебра (220 мг, 0,85 ммоль). Через 20 ч фильтруют реакцию смесь через Celite®, промывая при помощи DCM. Выпаривают жидкую составляющую  
фильтрата и очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% DCM/циклогексаны с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (570 мг, чистота 75%, выход 26%). ЭР-МС  $m/z$  573/575/577 (M+H).

15

Способ получения 143

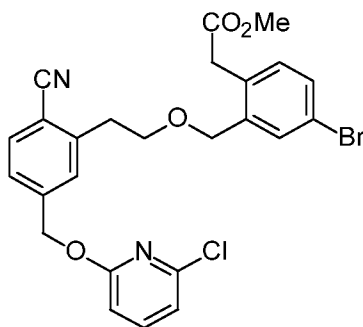
Метил-2-[2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



20 К раствору метил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетата (630 мг, 0,83 ммоль, 75% чистота) в безводном 1,4-диоксане (8,2 мл) в атмосфере азота добавляют бис(пинаколато)дибор (260 мг, 1 ммоль) и KOAc (202 мг, 2,01 ммоль). Через 5 мин добавляют комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> с DCM (40 мг, 0,048 ммоль) и нагревают реакцию смесь при 80 °С. Через 3 ч охлаждают реакцию смесь до комн. темп., затем добавляют воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Органические  
25 вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (850 мг, 60% чистота), которое используют в способе получения 150 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  621/623 (M+H).

Способ получения 144

Метил-2-[4-бром-2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетат

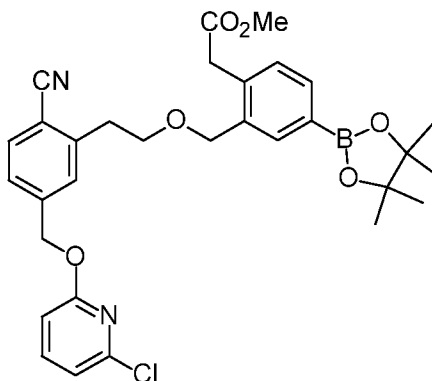


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 142, с использованием 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-(2-гидроксиэтил)бензонитрила, с добавлением к реакционной смеси активированных молекулярных сит 3 Å. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 50% до 100% DCM в циклогексанах. ЭР-МС  $m/z$  529, 531, 533 (M+H).

10

Способ получения 145

Метил-2-[2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



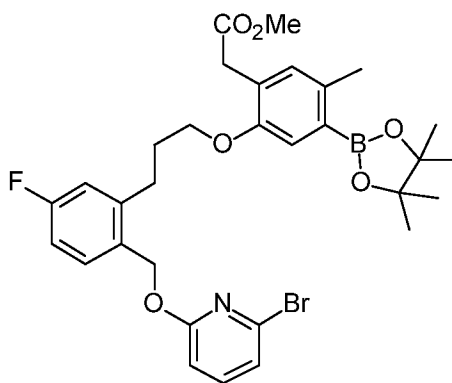
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 143, с использованием метил-2-[4-бром-2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетата. После завершения реакции смесь охлаждают до комн. темп., добавляют насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$  и фильтруют смесь через Celite®. Отделяют водный слой и промывают органический слой водой и насыщенным водным  $\text{NaCl}$ , сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и удаляют растворитель. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 2%  $\text{EtOAc}$  в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного воскообразного твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  577 и 579 (M+H).

20

Способ получения 146

Метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-фтор-фенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

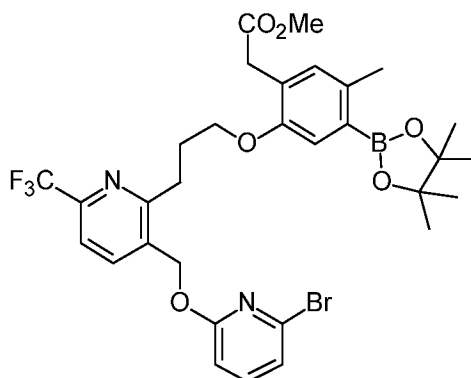
25



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 54, с использованием 3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(фтор-фенил)пропан-1-ола и метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, и с использованием 40% раствора DEAD в толуоле. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 85 до 100% DCM в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  628 и 630 (M+H).

Способ получения 147

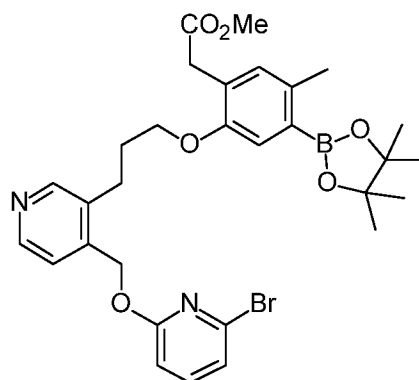
Метил-2-[2-[3-[3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 55, с использованием 3-[3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропан-1-ола и метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата в 1,4-диоксане в качестве растворителя. Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 15 ч, затем гасят реакцию при помощи MeOH и концентрируют при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии с использованием градиента от 85 до 100% DCM в гексанах. ЭР-МС  $m/z$  678 и 680 (M+H).

Способ получения 148

Метил-2-[2-[3-[4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

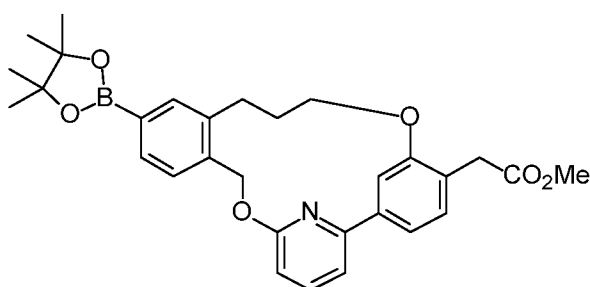


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 55 с использованием 3-[4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропан-1-ола и метил-2-[2-гидрокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата в 1,4-диоксане в качестве растворителя и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 15 ч. Реакцию гасят при помощи MeOH и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 85 до 100% DCM в гексанах с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  611 и 613 (M+H).

10

Способ получения 149

Метил-2-(5<sup>4</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



15

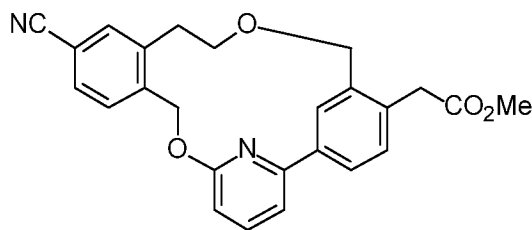
Бис(пинаколато)дифтор (3,93 г, 15,2 ммоль) и KOAc (3,04 г, 30,4 ммоль) добавляют к суспензии метил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (4,33 г, 10,1 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 л). Барботируют смесь азотом в течение 5 мин, и затем добавляют [хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II)] (0,25 г, 0,31 ммоль). Смесь перемешивают при 85 °C в течение 2,5 ч при положительном давлении азота, затем охлаждают и концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части летучих веществ. Распределяют остаток между DCM (0,15 л) и водой (0,15 л), фазы разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью дополнительного количества DCM (50 мл). Объединенные органические фазы промывают 2 М водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл), затем соевым раствором (50 мл), затем сушат над MgSO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют до объема 30 мл, добавляют MeOH (0,2 л) и затем концентрируют до объема 60 мл. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 ч, твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают MeOH (30 мл). Осадок на фильтре сушат при пониженном давлении при 50 °C в течение 13 ч с получением 4,95 г указанного в заголовке соединения (94%) в виде серого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  515 и 516 (M+H).

20

25

Способ получения 150

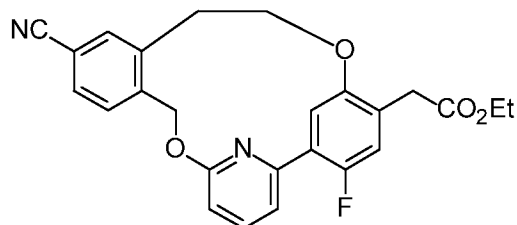
Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 68, с использованием метил-2-[2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (способ получения 143). ЭР-МС  $m/z$  415 (M+H).

Способ получения 151

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

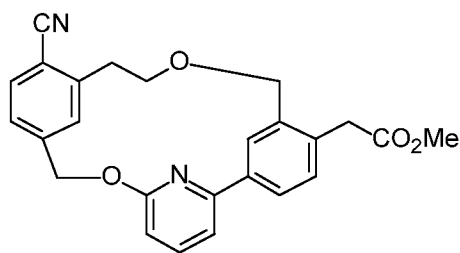


В круглодонную колбу в атмосфере азота добавляют 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрил (400 мг, 1,20 ммоль), трифенилфосфин (473 мг, 1,80 ммоль) и раствор этил-2-[5-фтор-2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (563 мг, 1,44 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл). Перемешивают смесь до растворения твердых веществ и охлаждают на ледяной бане. Добавляют к смеси раствор ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (423 мг, 1,80 ммоль) в ТГФ (1,6 мл). Убирают ледяную баню и оставляют реакционную смесь при комн. темп. на 2 ч. Добавляют к реакционной смеси ТГФ (26 мл) и водный раствор фосфата калия (1 М, 7,2 мл) и перемешивают смесь в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляют Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (80 мг, 0,12 ммоль), продувают азотом несколько раз и нагревают реакционную смесь до 80 °С в течение 3 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., разбавляют EtOAc и добавляют Celite®.

Перемешивают смесь в течение 10 мин, фильтруют смесь через слой Celite®, и промывают слой Celite® при помощи EtOAc. Фильтрат сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в циклогексане с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (150 мг, 28,9%). ЭР-МС  $m/z$  433 (M+H).

Способ получения 152

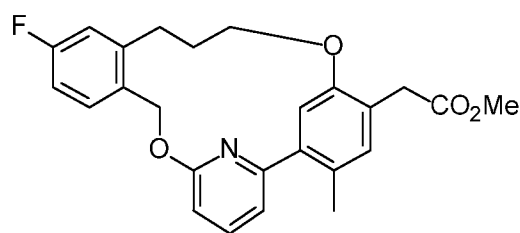
Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



Барботируют азотом в течение 5 мин смесь метил-2-[2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (132 мг, 0,20 ммоль, 88 масс.%), ТГФ (5 мл) и водного раствора трехосновного фосфата калия (1,0 М, 1 мл, 1,0 ммоль). Добавляют катализатор XPhos Pd(кротил)Cl (Pd-170, № CAS 1798782-02-1, 6 мг, 0,009 ммоль) и перемешивают смесь при 50 °С в течение 50 мин. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и добавляют воду и EtOAc. Отделяют водный слой и промывают органический слой водой и насыщенным водным NaCl, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием DCM с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 415 (M+H).

Способ получения 153

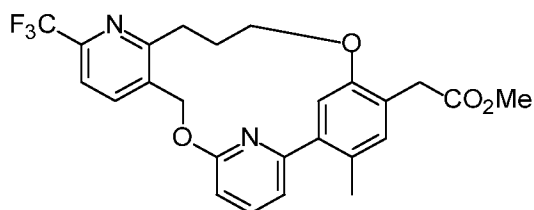
Метил-2-(5<sup>4</sup>-фтор-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



15 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-фтор-фенил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата и перемешивая реакционную смесь в атмосфере азота при 40 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 422 (M+H).

Способ получения 154

Метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

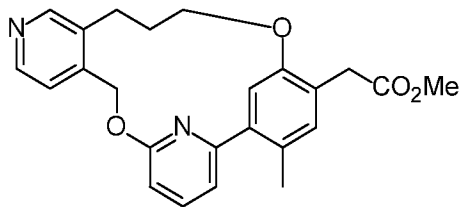


25 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-6-(трифторметил)-2-пиридил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, перемешивая реакционную смесь при

40 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM. ЭР-МС  $m/z$  473 (M+H).

Способ получения 155

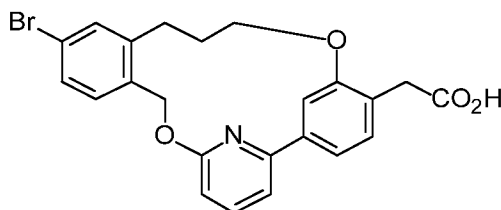
5 Метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



10 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 66, с использованием метил-2-[2-[3-[4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-пиридил]пропокси]-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, и перемешивая реакционную смесь при 40 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 35% EtOAc в DCM. ЭР-МС  $m/z$  405 (M+H).

Способ получения 156

15 2-(5<sup>4</sup>-Бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

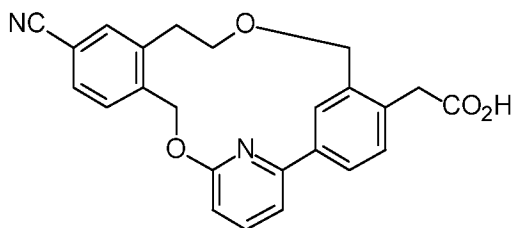


20 Добавляют MeOH (20 мл) и воду (5 мл) к смеси метил-2-(5<sup>4</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (4,45 г, 8,55 ммоль) и бромиды меди (5,73 г, 25,7 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °С в течение 30 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, добавляют 30% водный раствор NH<sub>4</sub>OH и разводят до итогового объема прибл. 0,5 л водой. Перемешивают смесь в течение 0,5 ч, твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают 10% водным раствором NH<sub>4</sub>OH (0,1 л), затем водой (0,1 л). К влажному твердому веществу добавляют ТГФ (0,14 л), MeOH (70 мл) и 1 М водный раствор LiOH (35 мл) и перемешивают при 60 °С в течение 3,5 ч. Добавляют 1 М водный раствор KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,1 л) к смеси и затем разводят до итогового объема прибл. 1 л водой. Смесь оставляют охлаждаться естественным образом при перемешивании в течение 1 ч, твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают смесью 1 : 4 вода : MeOH (0,2 л) и воды (0,1 л). Осадок на фильтре сушат при пониженном давлении при 50 °С в течение 16 ч с получением 3,66 г указанного в заголовке соединения (92%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЭР-МС  $m/z$  454 и 456 (M+H).

Способ получения 157

30 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил) уксусная кислота



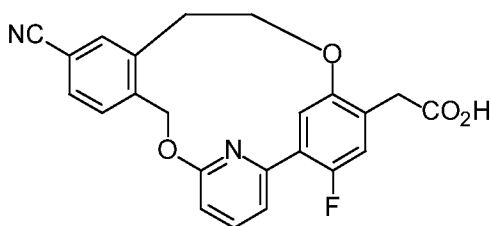


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 78, с использованием метил-2-(5<sup>4</sup> циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. ЭР-МС  $m/z$  401 (M+H).

5

Способ получения 158

2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



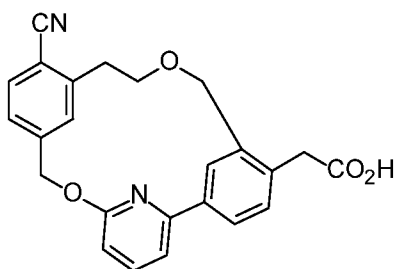
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 78, с использованием этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. ЭР-МС  $m/z$  418 (M+H).

Способ получения 159

15

2-(5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

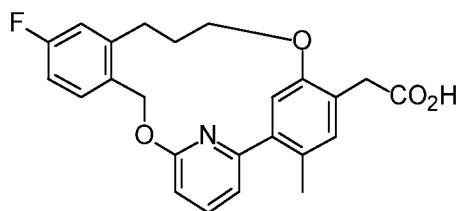


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 78, с использованием метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. ЭР-МС  $m/z$  401 (M+H).

20

Способ получения 160

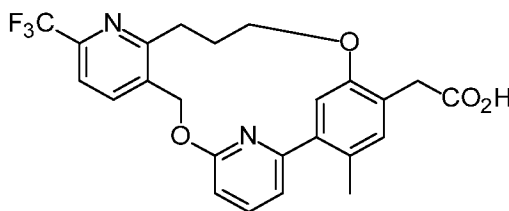
2-(1<sup>6</sup>-Метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение используют без очистки в способе получения 168. ЭР-МС  $m/z$  408 (M+H).

#### Способ получения 161

Метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



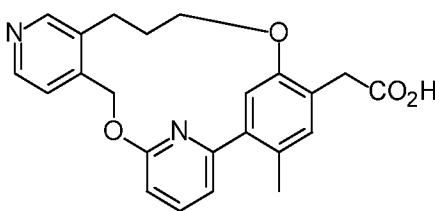
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки в способе получения 171. ЭР-МС  $m/z$  459 (M+H).

15

#### Способ получения 162

2-(1<sup>6</sup>-Метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



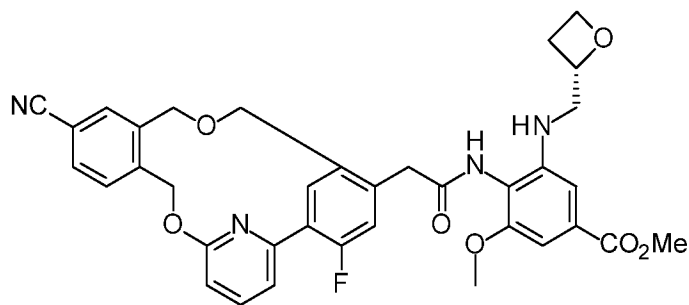
20

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата и перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 1 ч. Указанное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки в способе получения 172. ЭР-МС  $m/z$  391 (M+H).

25

#### Способ получения 163

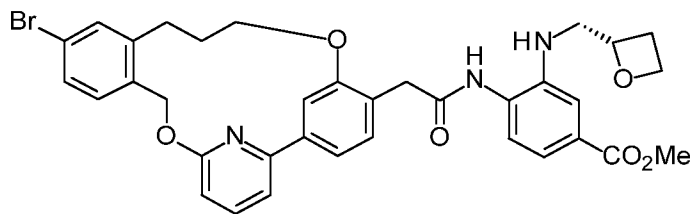
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата, перемешивая  
5 реакционную смесь в течение 16 ч. Указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 173) без очистки. ЭР-МС  $m/z$  653 (M+H).

#### Способ получения 164

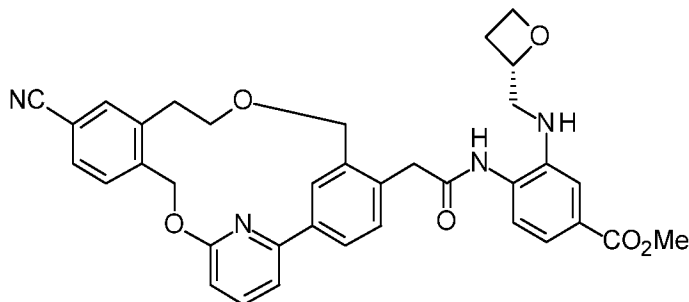
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетидамо)-  
10 3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



DMF (33 мл) и пиридин (6 мл) добавляют к смеси 2-(5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (3,10 г, 6,69 ммоль) и метил-4-амино-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695; 1,75 г, 7,41 ммоль)  
15 и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-триоксид (1,68 моль/л в EtOAc, 10 мл, 16,8 ммоль) и перемешивают смесь в течение 50 мин. Разбавляют реакционную смесь до конечного объема 0,2 л водой и перемешивают в течение 20 мин. Твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой (0,1 л). Осадок на фильтре сушат при пониженном давлении при 50 °C в течение 24 ч с получением 4,64 г указанного в заголовке соединения (99%) в виде бледно-розового  
20 твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  672 и 674 (M+H).

#### Способ получения 165

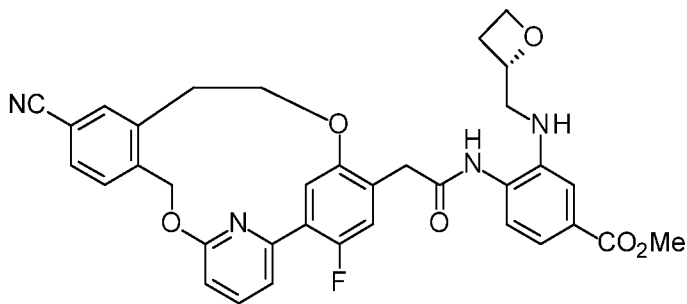
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетидамо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695). Указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 175) без очистки. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H).

Способ получения 166

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



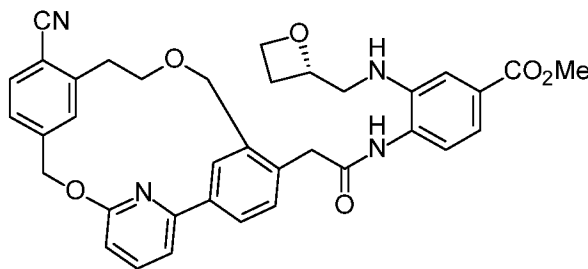
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695). Указанное в заголовке соединение используют в неочищенном виде в способе получения 176. ЭР-МС *m/z* 623 (M+H).

15

Способ получения 167

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



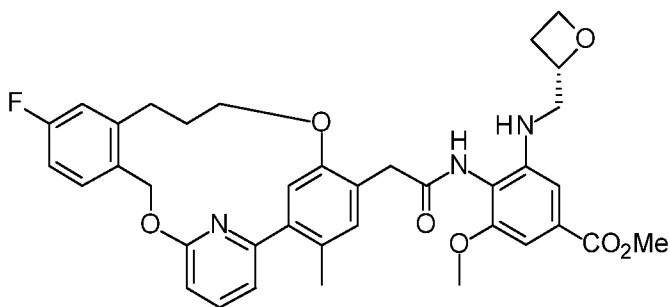
20

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (получен по существу как описано в WO 2020/263695). Указанное в заголовке соединение используют в неочищенном виде в способе получения 177. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H).

25

Способ получения 168

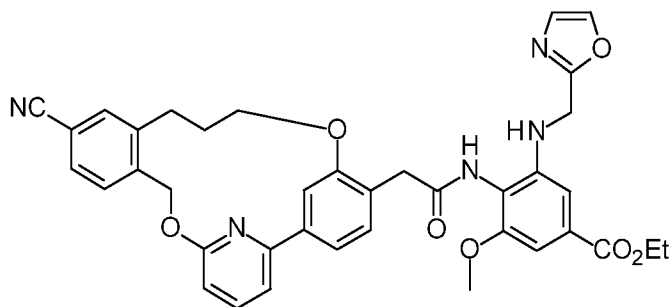
Метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 160) и метил-4-амино-3-метокси-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата. Указанное в заголовке соединение используют без очистки в способе получения 178. ЭР-МС  $m/z$  656 (M+H).

Способ получения 169

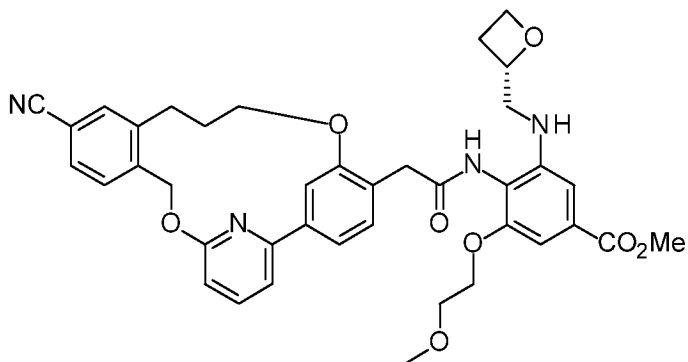
Этил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетидамо)-3-метокси-5-((оксазол-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 85 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и этил-4-амино-3-метокси-5-(оксазол-2-илметиламино)бензоата (способ получения 122). Указанное в заголовке соединение используют без очистки в способе получения 179. ЭР-МС  $m/z$  674 (M+H).

Способ получения 170

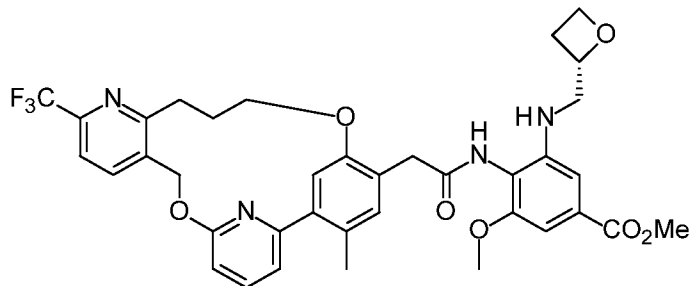
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетидамо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 85 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (способ получения 124). Указанное в заголовке соединение используют без дополнительной очистки в способе получения 180. ЭР-МС *m/z* 693 (M+H).

Способ получения 171

Метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



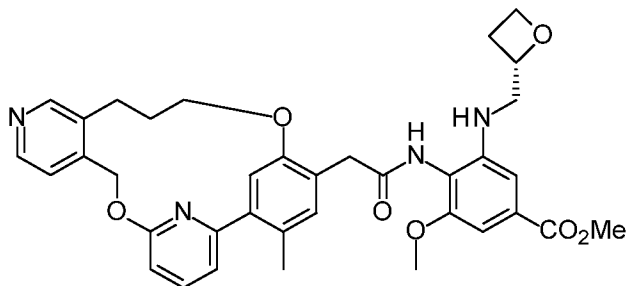
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием метил-2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 161) и метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата. Указанное в заголовке соединение используют в способе получения 183 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 707 (M+H).

15

Способ получения 172

Метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



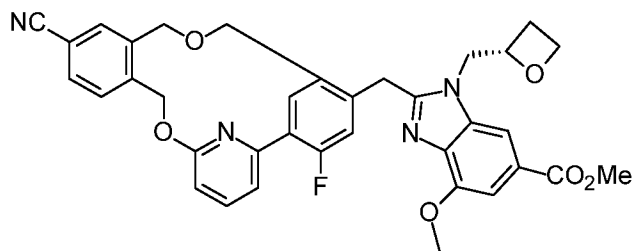
20

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 162) и метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата. Указанное в заголовке соединение используют на следующей стадии (способ получения 184) без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 639 (M+H).

25

Способ получения 173

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

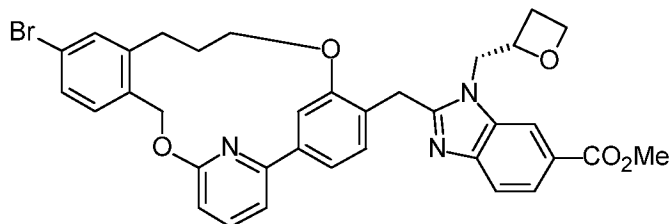


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (из Способа получения 163), нагревая реакционную смесь при 65 °С в течение 9 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и выпаривают растворитель при пониженном давлении, добавляя ACN с целью удаления уксусной кислоты. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в DCM и затем 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 635 (M+H).

10

#### Способ получения 174

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



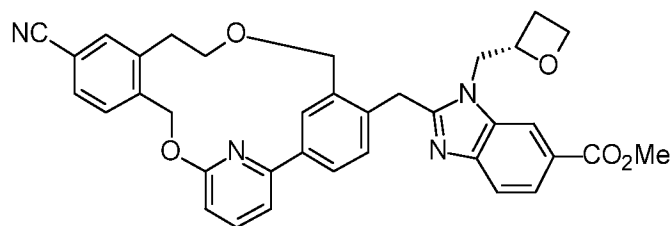
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата и с использованием смеси 1 : 1 уксусная кислота : 2-хлортолуол в качестве растворителя. Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 32 ч при положительном давлении азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM, концентрируют на диатомитовой земле и очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0–50% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 654 и 656 (M+H).

25

#### Способ получения 175

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

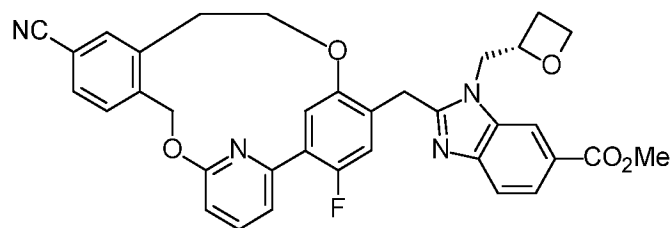


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 601 (M+H).

10

Способ получения 176

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



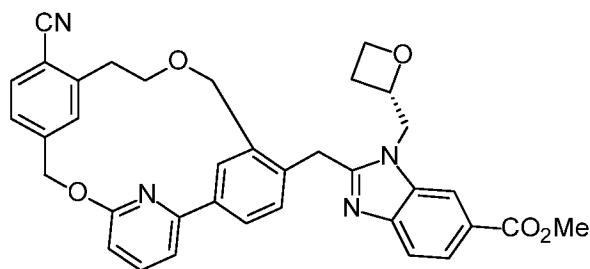
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая до 52 °C в течение 4 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

20

Способ получения 177

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



25

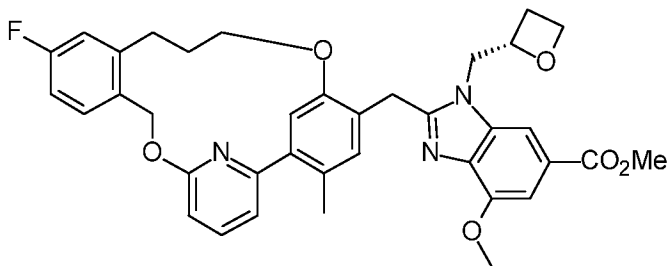
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-



ил)ацетамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 60 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении, и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 25 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  601 (M+H).

Способ получения 178

Метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



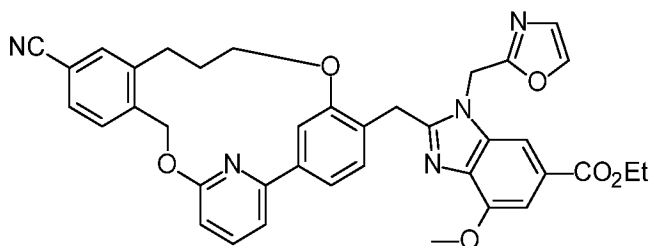
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 80 до 100% DCM в гексане. ЭР-МС  $m/z$  638 (M+H).

15

Способ получения 179

Этил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



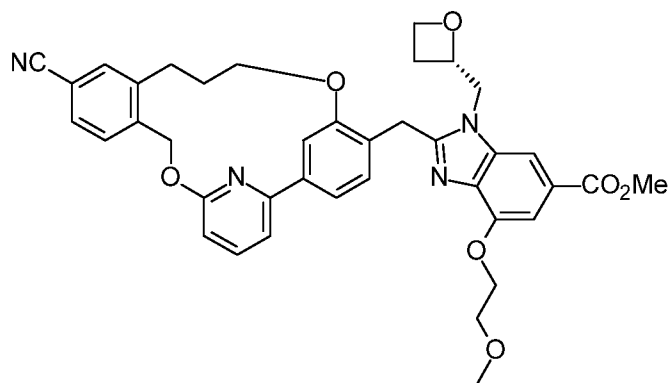
20

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 101 с использованием этил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-метокси-5-((оксазол-2-илметил)амино)бензоата в уксусной кислоте. Реакционную смесь концентрируют и осаждают из гептана указанное в заголовке соединение, которое используют в примере 23 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  656 (M+H).

25

Способ получения 180

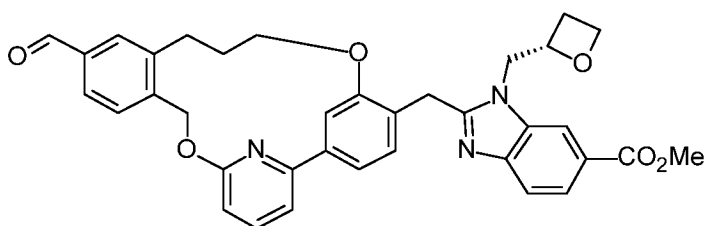
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 101 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в уксусной кислоте. Указанное  
5 в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 80% EtOAc в гептане. ЭР-МС *m/z* 675 (M+H).

#### Способ получения 181

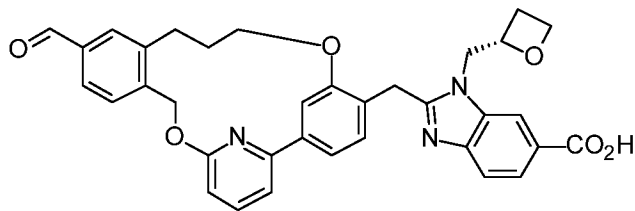
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-формил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-  
10 (оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



В сосуд Шленка помещают бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) (11 мг, 0,042 ммоль) и бутилди-1-адамантилфосфин (48 мг, 0,13 ммоль). Продувают сосуд азотом (3 цикла вакуум/азот), и добавляют 4-метилморфолин (3 мл, 27,24 ммоль). Снова продувают сосуд азотом при перемешивании (5 циклов вакуум/азот). Сосуд закрывают и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч. В  
15 стеклянный сосуд высокого давления помещают метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (290 мг, 0,42 ммоль) и 4-метилморфолин (9 мл, 81,73 ммоль, 100 масс.%). Закрывают мембраной и барботируют смесь азотом при перемешивании. Через 30 мин в сосуд высокого давления  
20 переносят суспензию катализатора и трижды продувают синтез-газом при 80 фунтов/кв. дюйм, затем снова доводят до 80 фунтов/кв. дюйм синтез-газом. Перемешивают и нагревают смесь в течение ночи при 105 °C. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и удаляют растворитель. Распределяют остаток между DCM (20 мл) и 2 М водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой отделяют и проводят экстракцию водного слоя с помощью DCM (10 мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным  
25 NaCl (10 мл), фильтруют и концентрируют с получением 320 мг оранжевого остатка. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 604 (M+H).

Способ получения 182

(S)-2-((5<sup>4</sup>-формил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



5 1 М водный раствор LiOH (1,25 мл, 1,25 ммоль) добавляют к перемешанной суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-формил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата (0,25 г, 0,37 ммоль, 90 масс.%) в ТГФ (5 мл), и MeOH (2,5 мл). Реакционный сосуд герметично закрывают и перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. Реакцию гасят при помощи 1 М водного раствора K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (5 мл), разбавляют до объема 60 мл водой и перемешивают смесь

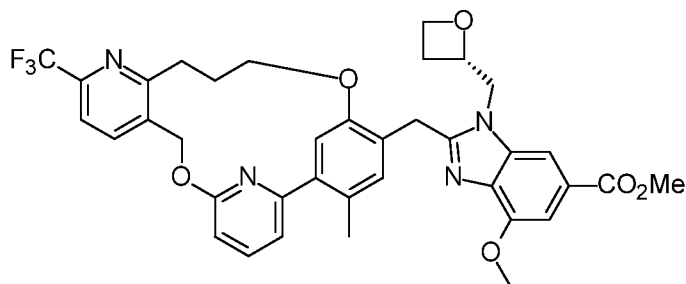
10 в течение ночи при температуре окружающей среды. Доводят уровень pH реакционной смеси до 4 путем добавления 5% водного раствора лимонной кислоты, разбавляют насыщенным водным NaCl (50 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM (50 мл), затем трижды — с помощью смеси 1 : 4 изoproпанол : DCM (50 мл, 25 мл, 25 мл). Объединяют и концентрируют о при пониженном давлении при 50 °С. Остаток растворяют в смеси 1 : 1 DCM : MeOH, концентрируют на диатомитовой земле и затем очищают

15 посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% MeOH в DCM. Подходящие фракции концентрируют при пониженном давлении при 50 °С с получением белого остатка, затем перемешивают остаток в EtOAc (5 мл) в течение 0,5 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией и промывают EtOAc (5 мл). Твердое вещество сушат при 45 °С при пониженном давлении в течение 21 ч с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z*

20 590 (M+H).

Способ получения 183

Метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

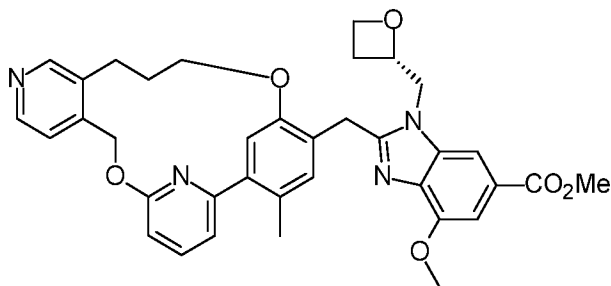


25 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 DCM : уксусная кислота в качестве растворителя. Указанное в заголовке соединение очищают посредством

30 хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 80 до 100% DCM в гексанах. ЭР-МС *m/z* 689 (M+H).

Способ получения 184

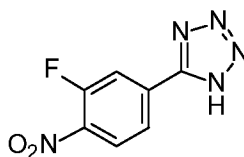
Метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



- 5            Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-3-метокси-4-(2-(1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиламино)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 172) в смеси 1 : 1 дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя. Указанное в заголовке соединение очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 80 до 100% EtOAc в DCM. ЭР-МС *m/z* 621 (M+H).

Способ получения 185

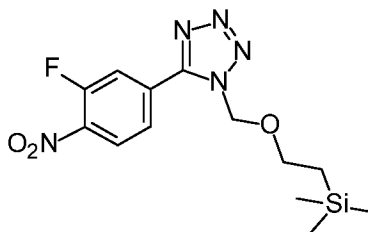
5-(3-Фтор-4-нитро-фенил)-1H-тетразол



- 15            К раствору 3-фтор-4-нитро-бензонитрила (470 мг, 2,8 ммоль) и TMSCN (4,5 мл, 33 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляют азид трибутилолова (2 мл, 7 ммоль), затем нагревают в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси DCM / MeOH / муравьиная кислота (9 : 1 : 0,1), с получением 586 мг указанного в заголовке соединения (99%). ЭР-МС *m/z* 210 (M+H).

Способ получения 186

2-[[5-(3-Фтор-4-нитро-фенил)тетразол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан



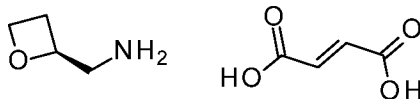
- 25            К раствору 5-(3-фтор-4-нитро-фенил)-1H-тетразола (860 мг, 4,1 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 180 мг, 4,5 ммоль) при 0 °С. Добавляют к смеси 2-(хлорметокси)этил-триметил-силан (0,79 мл, 4,5 ммоль) и перемешивают при комн. темп. в течение 16 ч. Реакцию гасят водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием смеси гептан : EtOAc (8 : 2) с получением 240 мг указанного в заголовке соединения (17%). ЭР-МС  $m/z$  377 (M+H).

5

Способ получения 187

Фумаровая кислота;[(2S)-оксетан-2-ил]метанамин



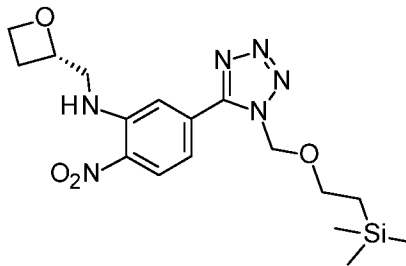
10

Смешивают [(2S)-оксетан-2-ил]метанамин (3,6 масс.% при EtOH, 1500 г, 620 ммоль) и фумаровую кислоту (72 г, 620 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота в течение 36 ч. Твердое вещество отфильтровывают и сушат твердое вещество при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (65 г, 52%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400,21 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 6,72 (с, 2H), 5,02 (дд, *J* = 14,8, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 4,77–4,70 (м, 1H), 4,61 (дт, *J* = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,27 (дд, *J* = 7,1, 13,4 Гц, 1H), 3,16 (дд, *J* = 3,7, 13,4 Гц, 1H), 2,87–2,81 (м, 1H), 2,60–2,54 (м, 1H).

15

Способ получения 188

2-Нитро-*N*-[[[(2R)-оксетан-2-ил]метил]-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)тетразол-5-ил]анилин



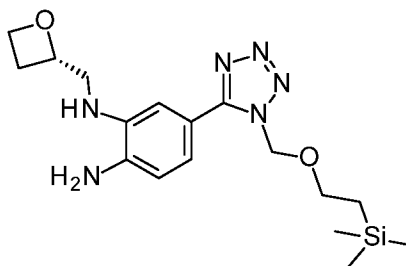
20

Перемешивают раствор фумаровой кислоты;[(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (160 мг, 0,79 ммоль) и ТЕА (0,39 мл, 2,8 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (2 мл) при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляют 2-[[5-(3-фтор-4-нитро-фенил)тетразол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан (240 мг, 0,7 ммоль) и перемешивают смесь при 35 °С в течение 16 ч. Реакцию гасят водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием смеси гептан : EtOAc (1 : 1) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения (70%). ЭР-МС  $m/z$  429 (M+Na).

25

Способ получения 189

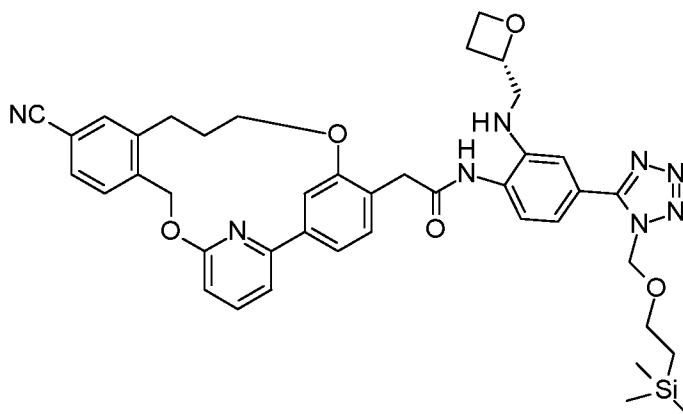
N2-[[[(2R)-Оксетан-2-ил]метил]-4-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)тетразол-5-ил]бензол-1,2-диамин



Интенсивно перемешивают смесь железа (100 мг, 2 ммоль), хлорида аммония (7 мг, 0,1 ммоль) и уксусной кислоты (30 мкл, 0,5 ммоль) в воде (3 мл) при 50 °С в течение 15 мин. Добавляют 2-нитро-*N*-[[*(2R)*-оксетан-2-ил]метил]-5-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)тетразол-5-ил]анилин (100 мг, 0,2 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивают смесь при 50°С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Celite®,  
5 затем гасят при помощи воды и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 98 мг указанного в заголовке соединения (99%). ЭР-МС *m/z* 377 (M+H).

Способ получения 190

10 (S)-2-(5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)-*N*-(2-((оксетан-2-илметил)амино)-4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)фенил)ацетамид

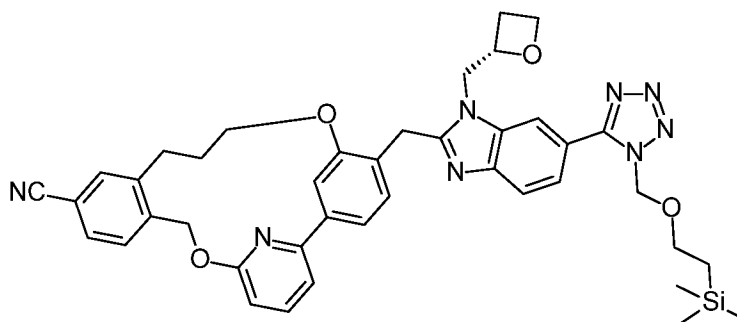


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль), *N*2-[[*(2R)*-оксетан-2-ил]метил]-4-[1-(2-триметилсилилэтоксиметил)тетразол-5-ил]бензол-1,2-диамина (98 мг, 0,26 ммоль) и TEA (104 мкл, 0,75 ммоль) в DMF (2 мл), добавляют HATU (142 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Реакцию гасят водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 190 мг указанного в заголовке соединения (99%). ЖХ-МС время удержания = 2,17 мин.

20

Способ получения 191

(S)-1<sup>4</sup>-((1-(Оксетан-2-илметил)-6-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрил

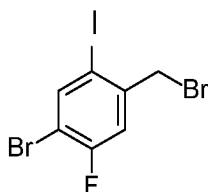


25

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием (S)-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)-N-(2-((оксетан-2-илметил)амино)-4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)фенил)ацетамида в смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 85 °С в течение 16 ч. Концентрируют смесь при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 741 (M+H).

Способ получения 192

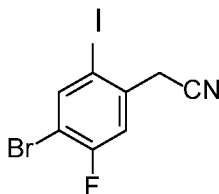
1-Бром-4-(бромметил)-2-фтор-5-йод-бензол



Добавляют N-бромсукцинимид (26,84 г, 150,8 ммоль) к раствору 4-бром-5-фтор-2-йодтолуол (25 г, 75,4 ммоль) в хлороформе (30 мл); затем добавляют 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (1,26 г, 7,54 ммоль) и нагревают реакционную смесь при 80 °С в течение 5 ч. Охлаждают до комн. темп., добавляют насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (300 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM (200 мл). Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием гептана в качестве элюента с получением 16,04 г (выход 54%) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400,13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,00, 1H), 4,51 (с, 2H).

Способ получения 193

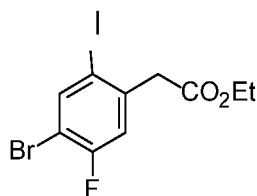
2-(4-Бром-5-фтор-2-йод-фенил)ацетонитрил



К раствору 1-бром-4-(бромметил)-2-фтор-5-йод-бензола (16,04 г, 40,74 ммоль) и TMSCN (7,24 мл, 53 ммоль) в ACN (110 мл), медленно добавляют TBAF (1 M в ТГФ, 53 мл, 53 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40 °С в течение 3 ч. Выпаривают растворители при пониженном давлении, растворяют остаток в EtOAc (150 мл) и промывают органические вещества насыщенным водным NaCl (3 × 50 мл). Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от EtOAc в гептане от 0 до 15% с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (10,34 г, 69%). ЭР-МС *m/z* 340/342 (M+H).

Способ получения 194

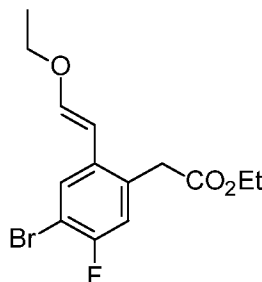
Этил-2-(4-бром-5-фтор-2-йод-фенил)ацетат



К раствору 2-(4-бром-5-фтор-2-йод-фенил)ацетонитрила (10,34 г, 30,43 ммоль) в 8 М EtOH в воде (92 мл) добавляют серную кислоту (24 мл) при комн. темп. Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., подщелачивают реакционную смесь добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> до pH >7 и проводят экстракцию с помощью DCM (3 × 50 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от EtOAc в гептане от 0 до 10% с получением 8,88 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 387/389 (M+H).

Способ получения 195

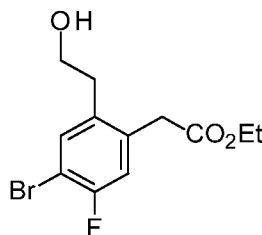
Этил-2-[4-бром-2-[2-этоксивинил]-5-фтор-фенил]ацетат



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,3 г, 1,1 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 г, 23 ммоль) и 2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,3 мл, 15 ммоль) добавляют к раствору этил-2-(4-бром-5-фтор-2-йод-фенил)ацетата (4,37 г, 11,31 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) в атмосфере азота. Нагревают смесь при 90 °С в течение 5 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (100 мл). Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc в гептане от 0 до 10% с получением 2,51 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 331/333 (M+H).

Способ получения 196

Этил-2-[4-бром-5-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]ацетат



К раствору этил-2-[4-бром-2-[2-этоксивинил]-5-фтор-фенил]ацетата (2,51 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (45 мл) при 0 °С, добавляют ацетат ртути (6,3 г, 19 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч при 0 °С. Тем

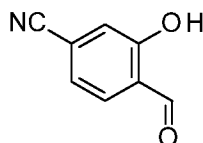


временем боргидрид натрия (520 мг, 13,75 ммоль) добавляют к раствору  $K_2CO_3$  (60 г) в воде (56 мл), и добавляют эту смесь к предыдущей реакционной смеси с исходным материалом. Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 40 мин, затем разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл). Органические вещества объединяют, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc в гептане от 0 до 25% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,31 г, 40% выход). ЭР-МС  $m/z$  305/307 (M+H).

Способ получения 197

10

4-формил-3-гидрокси-бензонитрил



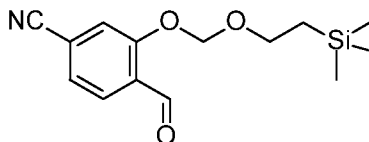
15

К раствору 4-циано-2-метоксibenзальдегид (13 г, 79,86 ммоль) в DCM (480 мл), добавляют трибромид бора (100 г, 399,16 ммоль) при  $-10$  °C порциями. Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 3 дней, охлаждают до  $0$  °C, и медленно добавляют воду (21 мл). Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM ( $3 \times 100$  мл). Органические вещества объединяют, сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением 7,61 г (65%) указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  148 (M+H).

20

Способ получения 198

4-формил-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрил



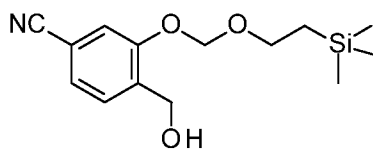
25

DIPEA (9,5 мл, 54 ммоль) и 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (5,3 мл, 30 ммоль) добавляют к раствору 4-формил-3-гидрокси-бензонитрила (4 г, 27,18 ммоль) в DCM (68 мл) и диэтиловом эфире (30 мл). Перемешивают реакционную смесь в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  и проводят экстракцию с помощью DCM ( $3 \times 50$  мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным  $NaCl$ , сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (5,67 г, 75%). ЭР-МС  $m/z$  278 (M+H).

30

Способ получения 199

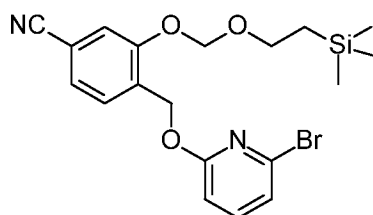
4-(Гидроксиметил)-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрил



К раствору 4-формил-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (5,67 г, 20,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (30 мл) при 0 °С, добавляют боргидрид натрия (1,6 г, 42 ммоль) порциями. Перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч, затем добавляют воду (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5,55 г (97%) указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 280 (M+H).

Способ получения 200

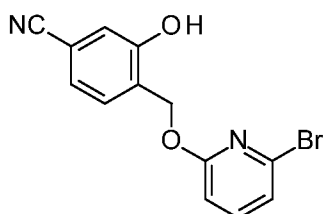
4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрил



Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 500 мг, 12,5 ммоль) добавляют к раствору 4-(гидроксиметил)-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (2,65 г, 9,48 ммоль) в ТГФ (60 мл) при комн. темп. Перемешивают смесь в течение 30 мин, затем добавляют 2-бром-6-фторпиридин (1,7 г, 9,5 ммоль) и нагревают реакционную смесь при 60 °С в течение 3 ч. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды, разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гептане с получением 3,18 г (77%) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400,13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,32 (д, *J* = 8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,31 (с, 2H); 3,78 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 0,98 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 0,02 (с, 9H).

Способ получения 201

4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-гидрокси-бензонитрил

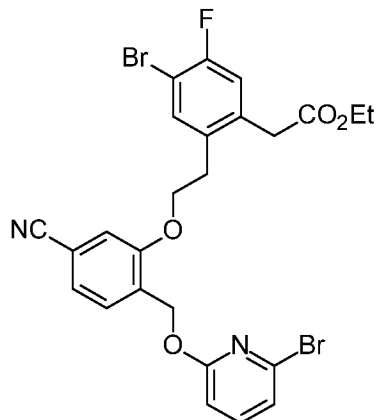


Тетрабромид углерода (364 мг, 1,1 ммоль) добавляют к раствору 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (3,18 г, 7,31 ммоль) в 2-пропанол (75 мл). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 10 ч, затем концентрируют растворители при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20%

EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,72 г, 57%). ЭР-МС  $m/z$  305/307 (M+H).

Способ получения 202

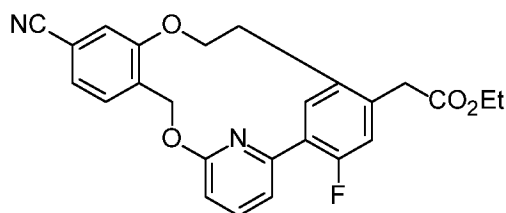
5 Этил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенокси]этил]-5-фтор-фенил]ацетат



К раствору этил-2-[4-бром-5-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]ацетата (519 мг, 1,70 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-гидрокси-бензонитрила (500 мг, 1,64 ммоль) и трифенилфосфина (645 мг, 2,46 ммоль) в ТГФ (17 мл), добавляют при 0 °С DEAD (40% в толуоле, 0,97 мл, 2,46 ммоль) разведенный в ТГФ (1 мл). Перемешивают реакционную смесь при комн. темп. в течение ночи. Через 14 ч добавляют дополнительное количество DEAD (40% в толуоле, 0,53 мл, 1,36 ммоль), разведенное в ТГФ (1 мл) при 0 °С. Через 20 ч при комн. темп. реакционную смесь разбавляют водой (25 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Органические вещества объединяют, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% EtOAc в гептане с получением 444 мг (44%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  591/593/595 (M+H).

Способ получения 203

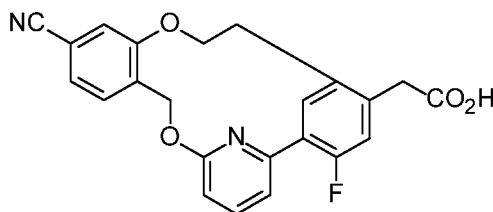
Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



Используя подход с двумя разными партиями, барботируют азот через раствор этил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенокси]этил]-5-фтор-фенил]ацетата (299 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), затем добавляют гексаметилтидин (0,16 мл, 0,76 ммоль) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> с DCM (100 мг, 0,12 ммоль). Партии реакционной смеси нагревают при 100 °С в течение 3 ч. Партии охлаждают до комн. темп. и объединяют их. Разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 20% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (90 мг, 41%). ЭР-МС  $m/z$  433 (M+H).

Способ получения 204

2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



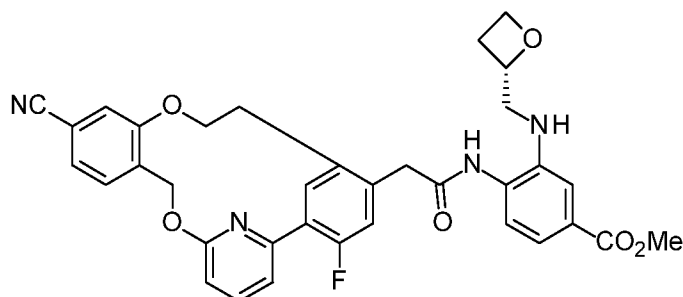
5

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, нагревая реакционную смесь при 45 °С в течение 3 ч. Добавляют к смеси муравьиную кислоту до pH 5–6, разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью смеси 3 : 1 DCM : изопропанол.

10 Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 405 (M+H).

Способ получения 205

15 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиламино)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

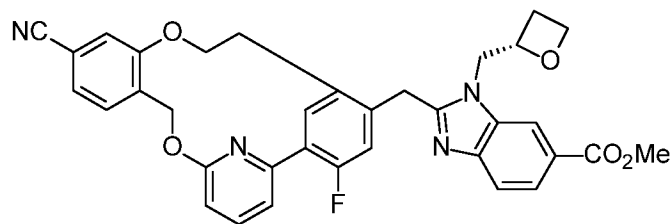


20 К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (82 мг, 0,20 ммоль) и метил-4-амино-3-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (48 мг, 0,20 ммоль) в DMF (2 мл), добавляют DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и NATU (115 мг, 0,30 ммоль). После 24 ч перемешивания при комн. темп., добавляют дополнительное количество DIPEA (0,055 мл, 0,31 ммоль) и NATU (60 мг, 0,15 ммоль). Через 30 ч добавляют воду и EtOAc и трижды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с

25 получением указанного в заголовке соединения (200 мг, > 100%) которое используют без дополнительной очистки в способе получения 206. ЭР-МС *m/z* 623 (M+H).

Способ получения 206

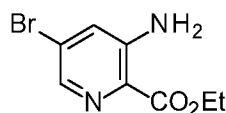
30 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Уксусную кислоту (6 мл) добавляют к метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоату (способ получения 205, 200 мг, 0,32 ммоль), и перемешивают при 65 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до  
5 комн. темп., выпаривают растворитель при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в DCM с получением 92 мг (47%) указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

Способ получения 207

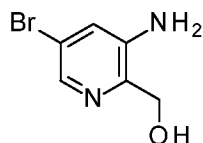
Этил-3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоксилат



Медленно добавляют серную кислоту (52 мл, 927 ммоль) к раствору 3-амино-5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (15 г, 65,66 ммоль) в 8М растворе этанола в воде (197 мл). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., затем медленно добавляют NaOH (2М  
15 водный раствор) до pH 8, и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (13,93 г, 86%). ЭР-МС *m/z* 245/247 (M+H).

Способ получения 208

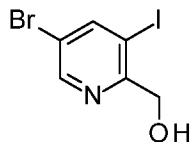
(3-Амино-5-бром-2-пиридил)метанол



К раствору этил-3-амино-5-бром-пиридин-2-карбоксилата (13,93 г, 56,84 ммоль) в ТГФ (230 мл) и MeOH (23 мл) при 0 °С, добавляют порциями боргидрид лития (3,75 г, 172 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и проводят  
25 экстракцию с помощью EtOAc (5 x 100 мл). Органические вещества объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют ACN и полученную суспензию фильтруют, промывают твердое вещество при помощи ACN, затем сушат твердое вещество в вакууме с получением 9,87 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.  
30 ЭР-МС *m/z* 203/205 (M+H).

Способ получения 209

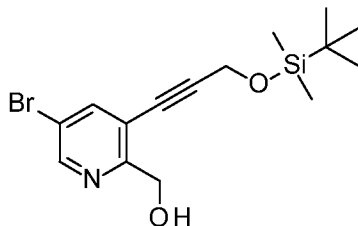
(5-Бром-3-йод-2-пиридил)метанол



4-метилбензолсульфоновую кислоту, гидрат (27,81 г, 146,2 ммоль) добавляют к суспензии (3-амино-5-бром-2-пиридил)метанола (9,87 г, 48,63 ммоль) в ACN (170 мл). Перемешивают смесь в течение 10 мин, затем охлаждают до 0°C. К смеси добавляют нитрит натрия (6,72 г, 97,4 ммоль) в воде (20 мл), затем добавляют йодид калия (20,48 г, 123,4 ммоль) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 10 мин, затем 2 ч при комн. темп. Добавляют к смеси насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Органические вещества объединяют, промывают 5% водным раствором бисульфита натрия, водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирают с ACN, затем фильтруют и сушат твердое вещество в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (10,31 г, 61%). ЭР-МС *m/z* 314/316 (M+H).

Способ получения 210

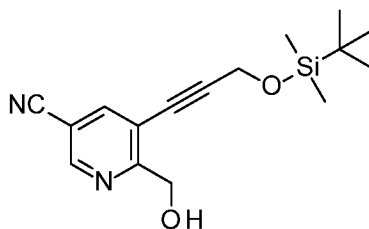
15 [5-Бром-3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]-2-пиридил]метанол



Бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (2,64 г, 3,73 ммоль), йодид меди (0,71 г, 3,76 ммоль) и ТЕА (31 мл, 225 ммоль) добавляют к раствору (5-бром-3-йод-2-пиридил)метанола (11,78 г, 37,53 ммоль) в атмосфере азота при комн. темп. Добавляют трет-бутилдиметил(2-пропинилокси)силан (10 мл, 48 ммоль), затем нагревают реакционную смесь при 40 °C в течение 20 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., добавляют воду и солевой раствор, затем трижды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением 9,03 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЭР-МС *m/z* 356/358 (M+H).

Способ получения 211

5-[3-[трет-Бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]-6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбонитрил

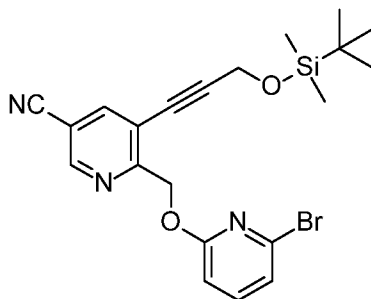


Цианид цинка (2,09 г, 17,85 ммоль) добавляют к раствору [5-бром-3-[3-трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]-2-пиридил]метанола (9,03 г, 25,26 ммоль) в DMF (180 мл) в атмосфере азота, затем добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,93 г, 2,54 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют воду и насыщенный водный раствор NaCl и трижды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 25% EtOAc в гептане с получением 4,6 г (60%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЭР-МС *m/z* 303 (M+H).

10

Способ получения 212

6-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]пиридин-3-карбонитрил



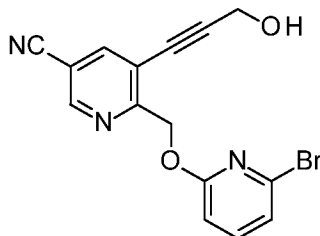
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 34 с использованием 5-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]-6-(гидроксиметил)пиридин-3-карбонитрила. После завершения охлаждают реакционную смесь до комн. темп., выпаривают растворитель при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 15% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 458/460 (M+H).

20

Способ получения 213

6-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(3-гидроксипроп-1-инил)пиридин-3-карбонитрил



25

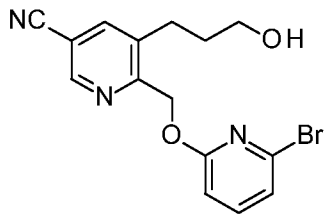
1M TBAF в ТГФ (16,1 мл, 16,1 ммоль) добавляют к раствору 6-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-[3-трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]пиридин-3-карбонитрила (6,15 г, 13,42 ммоль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 7 ч. Добавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и трижды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до

30

50% EtOAc в гептане с получением 3,04 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЭР-МС  $m/z$  344/346 (M+H).

Способ получения 214

5 6-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(3-гидроксипропил)пиридин-3-карбонитрил

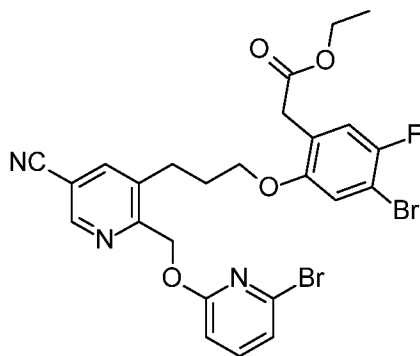


Оксид платины (0,06 г, 0,26 ммоль) добавляют к раствору 6-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(3-гидроксипроп-1-инил)пиридин-3-карбонитрила (0,65 г, 1,88 ммоль) в MeOH (18 мл) с двумя каплями уксусной кислоты. Обеспечивают реакционный сосуд атмосферой водорода (15 фунтов/кв. дюйм) и перемешивают смесь при комн. темп. в течение 5 ч. Фильтруют реакцию смесь через слой Celite®, промывая MeOH и EtOAc. Фильтрат выпаривают в вакууме и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (0,33 г, 51%). ЭР-МС  $m/z$  348/350 (M+H).

15

Способ получения 215

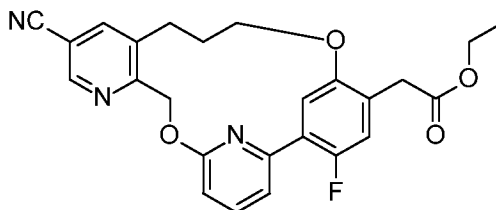
Этил-2-[4-бром-2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-3-пиридил]пропокси]-5-фтор-фенил]ацетат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 60 с использованием 6-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(3-гидроксипропил)пиридин-3-карбонитрила (1,01 г, 2,9 ммоль), устранив этап гашения MeOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  606/608 (M+H).

Способ получения 216

Этил-2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



25

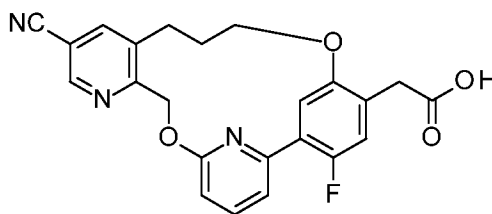


К смеси этил-2-[4-бром-2-[3-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-3-пиридил]пропоксид]-5-фтор-фенил]ацетата (0,75 г, 1,23 ммоль), фторида цезия (203 мг, 1,33 ммоль) и гексаметилидина (321 мг, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (55 мл) в атмосфере азота добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 75,2 мг, 0,094 ммоль).  
5 Реакционную смесь нагревают при 100 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., фильтруют через слой Celite®, промывают EtOAc (2 × 100 мл) и MeOH (2 × 100 мл). Фильтрат выпаривают и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением 0,27 г (49%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  448 (M+H).

10

#### Способ получения 217

2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



15

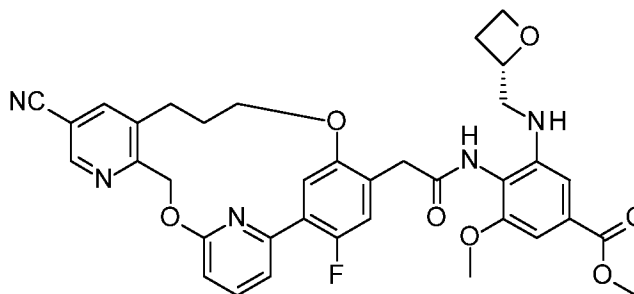
К смеси этил-2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (0,12 г, 0,27 ммоль) в ACN (3,2 мл), ТГФ (0,8 мл) и воды (0,5 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиримидо[1,2-а]пиримидин (0,075 г, 0,54 ммоль). Нагревают суспензию при 45 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют муравьиная кислота до уровня pH 4, и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,11 г, 98%). ЭР-МС  $m/z$  420 (M+H).

20

#### Способ получения 218

25

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



30

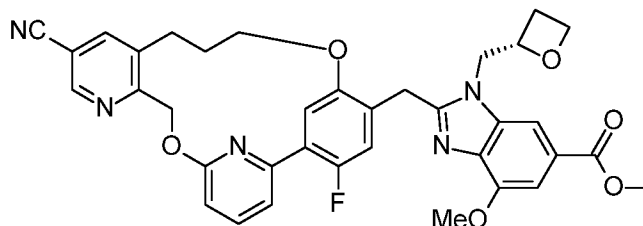
К раствору 2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (0,11 г, 0,26 ммоль) и метил-4-амино-3-метокси-5-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (0,077 г, 0,29 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляют DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) и NATU (0,16 г, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 16 ч. Добавляют

насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и проводят экстракцию с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 40$  мл). Органические вещества объединяют, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0,22 г), которое используют в способе получения 219 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  668 (M+H).

5

Способ получения 219

Метил-(S)-2-((5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



10

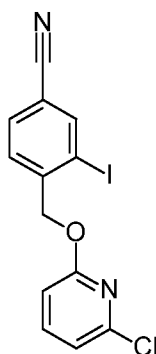
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 218), нагревая реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждают до комн. темп., добавляют  $\text{ACN}$  и выпаривают. Операцию повторяют три раза для обеспечения удаления уксусной кислоты. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  650 (M+H).

15

Способ получения 220

20

4-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-йод-бензонитрил



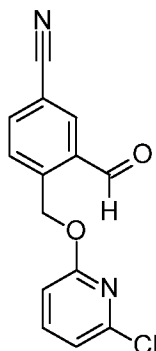
25

Перемешивают смесь 4-(бромметил)-3-йод-бензонитрила (20,0 г, 62,1 ммоль), 6-хлорпиридин-2-ола (8,45 г, 65,2 ммоль) и карбоната серебра (17,1 г, 62,0 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) в течение 20 ч при 70 °C. Добавляют дополнительное количество 6-хлорпиридин-2-ола (1,61 г, 12,4 ммоль) и карбоната серебра (3,5 г, 13 ммоль) и перемешивают смесь в течение 5 ч при 70 °C. Смесь охлаждают до комн. темп. и фильтруют через силикагелевую пробку с использованием  $\text{DCM}$  в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (24,6 г, 107%). ЭР-МС  $m/z$  371,0/373,0 (M+H).

30

Способ получения 221

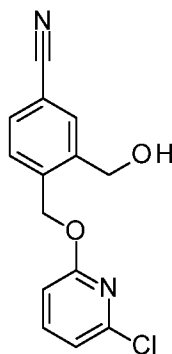
4-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-формил-бензонитрил



К смеси 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-йод-бензонитрила (15,0 г, 40,5 ммоль), 1,4-  
5 диазабицикло[2,2,2]октана (460 мг, 4,06 ммоль) и формиата калия (6,90 г, 81,2 ммоль) в DMF (180 мл)  
добавляют трет-бутил изоцианид (5,52 мл, 48,6 ммоль), метансульфонато(три-трет-бутилфосфино)(2'-  
метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) [P(t-Bu)<sub>3</sub> Pd G4, 775 мг, 1,29 ммоль] и три-трет-бутилфосфония  
тетрафторборат (360 мг, 1,22 ммоль). Перемешивают смесь в течение 23 ч при 75 °С. Смесь охлаждают до  
комн. темп. и фильтруют через силикагелевую пробку с использованием DMF в качестве элюента. Фильтрат  
охлаждают до 0 °С, добавляют 1N HCl (120 мл) и перемешивают в течение 15 мин при 0 °С. Разбавляют  
10 реакцию смесью водой (200 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комн. темп. Полученное твердое  
вещество фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого  
вещества (5,4 г, чистота 77%, выход 37%). ЭР-МС *m/z* 273,0/275,0 (M+H).

Способ получения 222

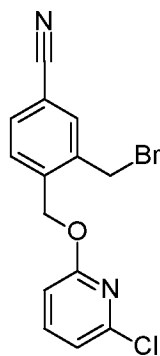
15 4-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-(гидроксиметил)бензонитрил



Охлаждают раствор 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-формил-бензонитрила (1,0 г, 3,67 ммоль) в  
MeOH (20 мл) до 0 °С и добавляют боргидрид натрия (290 мг, 7,26 ммоль) порциями. Перемешивают смесь  
в течение 30 мин при комн. темп., затем охлаждают до 0 °С. Добавляют к смеси: воду (25 мл), затем 5%  
20 водный раствор лимонной кислоты до уровня pH 5, затем дополнительное количество воды (50 мл).  
Перемешивают реакцию смесь в течение 30 мин при комн. темп. Полученное твердое вещество  
фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (901 мг, 89%).  
ЭР-МС *m/z* 275,0/277,0 (M+H).

Способ получения 223

25 3-(Бромметил)-4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил

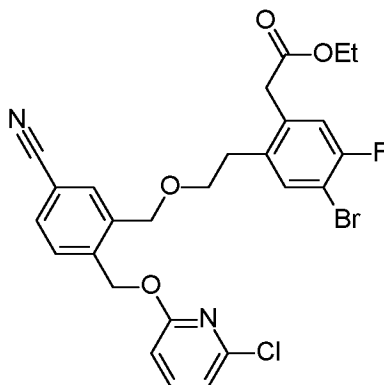


Охлаждают раствор 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-(гидроксиметил)бензонитрила (870 мг, 3,17 ммоль) и трифенилфосфина (932 мг, 3,52 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °С. Добавляют тетрабромид углерода (920 мг, 2,77 ммоль) и перемешивают реакцию смесь в течение 30 мин при комн. темп.

- 5 Реакционную смесь фильтруют через силикагелевую пробку с использованием DCM в качестве элюента с получением соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,25 г; 116% выход). ЭР-МС  $m/z$  337,0/339,0/341,0 (M+H).

Способ получения 224

- 10 Этил-2-[4-бром-2-[2-[[2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]метокси]этил]-5-фтор-фенил]ацетат



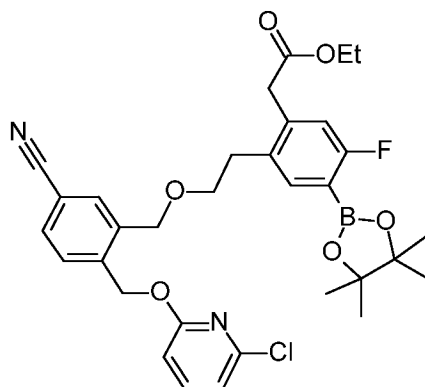
Перемешивают раствор этил-2-[4-бром-5-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]ацетата (750 мг, 2,46 ммоль), 3-(бромметил)-4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензонитрила (1,24 г, 3,67 ммоль) и 2,6-дигидротетрагидропиридина (2,3 мл, 9,9 ммоль) в DCM (13,0 мл) при комн. темп. Порциями добавляют

- 15 трифторметансульфонат серебра (2,60 г, 10,0 ммоль) и перемешивают реакцию смесь при комн. темп. в течение 2 ч. Фильтруют смесь и промывают твердое вещество DCM (50 мл). Концентрируют растворители фильтрата при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (480 мг, 34%). ЭР-МС  $m/z$  561/563 (M+H).

20

Способ получения 225

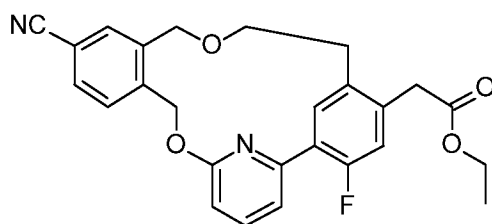
- Этил-2-[2-[2-[[2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]метокси]этил]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



К смеси этил-2-[4-бром-2-[2-[[2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]метокси]этил]-5-фтор-фенил]ацетата (150 мг, 0,27 ммоль), бис(пинаколато)дибора (60 мг, 0,23 ммоль,) и КОАс (54 мг, 0,54 ммоль,) в 1,4-диоксане (2,5 мл) при барботировании азотом добавляют  
 5 дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (30 мг, 0,04 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 90 °С в течение 30 мин. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством фильтрации через силикагелевую пробку с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного белого твердого вещества (101 мг, 65%). ЭР-МС  $m/z$  609/611(M+H).  
 10

#### Способ получения 226

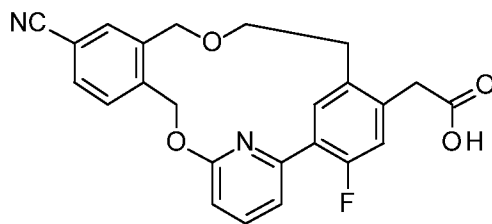
Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



К смеси этил-2-[2-[2-[[2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]метокси]этил]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (160 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при барботировании азотом добавляют 1N раствор трехосновного фосфата калия в воде (1,30 мл, 1,30 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-тринизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 21 мг, 0,03 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 30 мин при 70 °С. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., затем добавляют МТВЕ (25 мл) и воду (25 мл). Фазы  
 20 разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (3 × 20 мл). Объединенные органические слои, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  447,0 (M+H).  
 25

#### Способ получения 227

2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

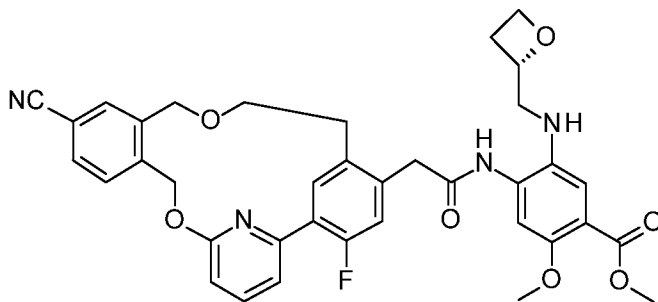


К смеси этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (91 мг, 0,24 ммоль) в ACN (2,7 мл), ТГФ (0,90 мл) и воде (0,90 мл) при барботировании азотом добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (96 мг, 0,67 ммоль) порциями и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при 45 °С. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., добавляют воду (5 мл), 5% водный раствор лимонной кислоты до уровня pH 5 и перемешивают смесь в течение 15 мин при комн. темп. Полученное твердое вещество фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (72 мг, 85%). ЭР-МС *m/z* 419,0 (M+H).

10

Способ получения 228

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-2-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



15

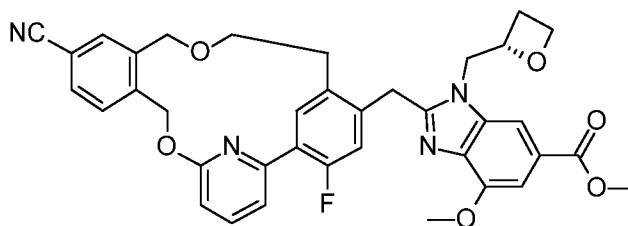
К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (70 мг, 0,167 ммоль) в DMF (2,5 мл), добавляют метил-4-амино-3-метокси-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (50 мг, 0,19 ммоль), HATU (96 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,60 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч, затем добавляют воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Фазы разделяют и проводят экстракцию водной фазы с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Органические вещества объединяют, промывают 2 М водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (193 мг, чистота 48%, выход 83%), которое используют без дополнительной очистки в способе получения 229. ЭР-МС *m/z* 667,2 (M+H).

20

Способ получения 229

25

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

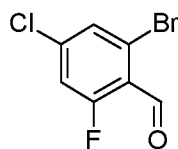


Нагревают раствор метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-2-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ  
5 получения 228, 190 мг, 0,28 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3,0 мл) и уксусной кислоте (1,5 мл) при 60 °С в течение 6 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 649,2/650,2 (M+H).

10

Способ получения 230

2-Бром-4-хлор-6-фтор-бензальдегид

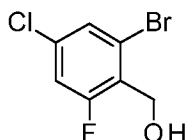


К раствору 1,2-дибром-5-хлор-3-фторбензол (50 г, 170 ммоль) в гептано (130 мл) и ТГФ (210 мл)  
15 при -45 °С добавляют по каплям изопропилмагний хлорид (2 М раствор в ТГФ, 94 мл, 188 ммоль) удерживая температуру реакционной смеси в диапазоне от -40 °С и -45 °С. Перемешивают при -40 °С в течение 30 мин, затем добавляют по каплям DMF (66 мл, 853 ммоль) и перемешивают при -20 °С в течение 1 ч. Подогревают реакционную смесь до 0 °С, добавляют 1 н. HCl до уровня pH 7 и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 12% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (22,70 г, 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 238 (M+H).

25

Способ получения 231

(2-Бром-4-хлор-6-фтор-фенил)метанол



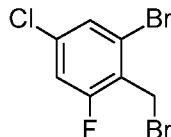
Боргидрид натрия (5,16 г, 134 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-4-хлор-6-фтор-бензальдегида  
25 (22,70 г, 89,88 ммоль) в MeOH (240 мл) при 0 °С. Перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч. Охлаждают до 0 °С и добавляют 1н. HCl до уровня pH 7, концентрируют большую часть растворителей и проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с

30

получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (22,3 г, 88%). ЭР-МС  $m/z$  263 (M+Na).

Способ получения 232

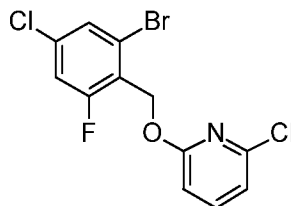
5 1-Бром-2-(бромметил)-5-хлор-3-фтор-бензол



К раствору (2-бром-4-хлор-6-фтор-фенил)метанола (22,3 г, 79,2 ммоль) в DCM (220 мл) при 0 °С, добавляют по каплям трибромид фосфора (7,51 мл, 79,2 ммоль). Доводят реакционную смесь до комн. темп. и перемешивают в течение 2 ч. Концентрируют растворители при пониженном давлении и остаток очищают  
10 посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 2% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (26,83 г, 95%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (т, *J* = 2 Гц, 1H), 7,63 (дд, *J* = 9,5, 2 Гц, 1H), 4,70 (д, *J* = 2 Гц, 2H).

Способ получения 233

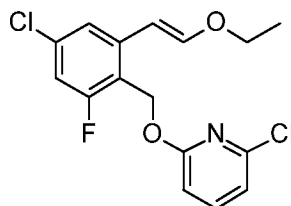
15 2-[(2-Бром-4-хлор-6-фтор-фенил)метокси]-6-хлор-пиридин



К раствору 1-бром-2-(бромметил)-5-хлор-3-фтор-бензола (34,1 г, 107 ммоль) и 2-хлор-6-гидроксипиридина (57 г, 431 ммоль) в ACN (1000 мл), добавляют карбонат серебра (180 г, 653 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при 40 °С в течение 36 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., затем  
20 фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22,8 г, 52%). ЭР-МС  $m/z$  350/352 (M+H).

Способ получения 234

25 2-Хлор-6-[[4-хлор-2-(Е)-2-этоксивинил]-6-фтор-фенил]метокси]пиридин



К смеси 2-[(2-бром-4-хлор-6-фтор-фенил)метокси]-6-хлор-пиридина (20,8 г, 50,4 ммоль) и карбоната цезия (33 г, 101 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляют 2-[(Е)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (11,8 мл, 55,4 ммоль) в атмосфере азота, затем добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (6,13 г, 5,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 90 °С в

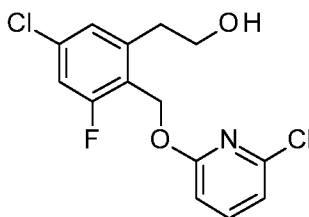


течение 12 ч, затем добавляют дополнительное количество 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,4 мл, 25 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладия(0) (3,1 г, 2,5 ммоль). Смесь перемешивают при 90 °С в течение еще 4 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и концентрируют при пониженном давлении, затем добавляют воду (150 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Органические вещества объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% DCM в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (13,71 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 342 (M+H).

10

Способ получения 235

2-[5-Хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фтор-фенил]этанол



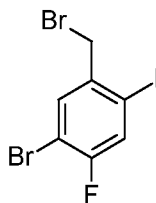
15

К раствору 2-хлор-6-[[4-хлор-2-[(E)-2-этоксивинил]-6-фтор-фенил]метокси]пиридина (12,7 г, 35,3 ммоль) в ТГФ (280 мл) и воде (280 мл) при 0 °С, добавляют ацетат ртути (37,53 г, 117,8 ммоль) и перемешивают при 0 °С в течение 3 ч. К смеси добавляют 50% водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190 мл) и боргидрид натрия (6 г, 158,59 ммоль) при 0 °С, затем перемешивают при 0 °С в течение 3 ч. К смеси добавляют воду (200 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 500 мл). Органические вещества объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,46 г, 78%). ЭР-МС *m/z* 316 (M+H).

20

Способ получения 236

1-Бром-5-(бромметил)-2-фтор-4-йодбензол



25

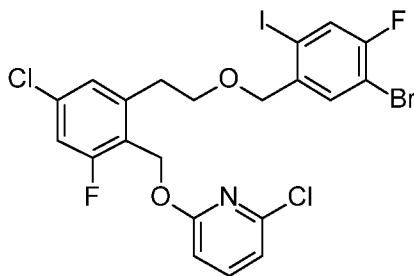
Готовили раствор 5-бром-4-фтор-2-йодтолуола (50,2 г, 156 ммоль) и N-бромсукцинимида (29,2 г, 164 ммоль) в ACN (0,8 л). Прокачивают через фотохимический реактор, состоящий из спиральной реакционной трубки из PFA (1/8" внеш. диам., 52 мл объем) с поддержанием температуры 40 °С и окруженной матрицей из четырех ламп Kessil PR160 370 нм (40 Вт) и четырех ламп Evoluchem 450 нм (30 Вт) при скорости потока между 2 мл/мин и 3 мл/мин. После завершения через реактор с той же скоростью прокачивают ACN (60 мл). Выходной материал реактора перемешивают и добавляют 20% водный раствор бисульфита натрия (0,2 л) и затем воду до конечного объема 2 л. Перемешивают полученную суспензию в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Твердое вещество собирают

30

фильтрацией и промывают водой (0,5 л). Растворяют осадок на фильтре в смеси EtOAc (0,1 л) и гептана (0,4 л) и промывают органический слой 50 мл порциями воды, насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и насыщенного водного раствора NaCl, затем сушат над MgSO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении при 50 °С с получением 35,19 г указанного в заголовке соединения (53%, 93% чистота) в виде твердого вещества сливочного цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,60 (J = 7,6 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (386,5 МГц, CDCl<sub>3</sub>) -105,55 (с).

Способ получения 237

2-[[2-[2-[(5-Бром-4-фтор-2-йод-фенил)метокси]этил]-4-хлор-6-фтор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридин



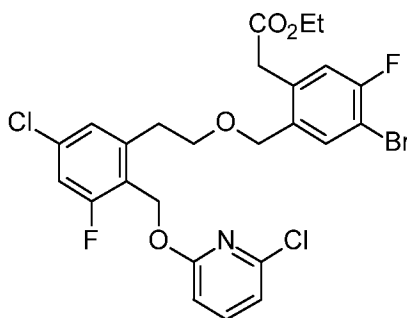
10

Трифторметансульфонат серебра (8,30 г, 32 ммоль) добавляют к раствору 2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фтор-фенил]этанола (5,5 г, 16,0 ммоль), 1-бром-5-(бромметил)-2-фтор-4-йодбензола (10,85 г, 24,80 ммоль) и 2,6-дитретбутил-4-метилпиридин (5 г, 24 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические вещества объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (8,51 г, 76%). ЭР-МС *m/z* 628/630 (M+H).

20

Способ получения 238

Этил-2-[4-бром-2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фтор-фенил]этоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетат



25

К смеси 2-[[2-[2-[(5-бром-4-фтор-2-йод-фенил)метокси]этил]-4-хлор-6-фтор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридин (1,49 г, 1,94 ммоль) и хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (Xantphos-Pd-G2, 0,2 г, 0,2 ммоль) в ТГФ (7 мл) в атмосфере азота, добавляют (2-этокси-2-оксоэтил)цинк бромид (0,5 М в ТГФ, 8 мл, 4 ммоль). Нагревают смесь при 65 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл), затем разбавляют водой (30 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл).

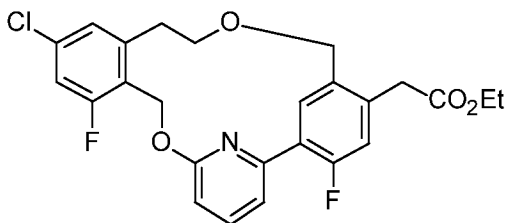
30

Органические вещества объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 15% EtOAc в петролейном эфире с получением 0,57 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЭР-МС *m/z* 588/590 (M+H).

5

Способ получения 239

Этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

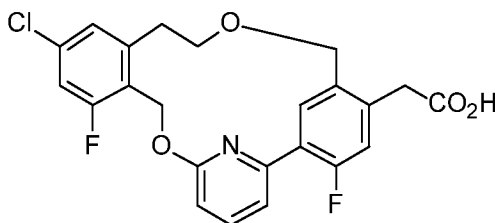


К раствору этил-2-[4-бром-2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фтор-фенил]этоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетата (1,43 г, 2,19 ммоль), 2,2-диметилпропаноата калия (0,78 г, 5,49 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (0,8 г, 3 ммоль) в ТГФ (85 мл) в атмосфере азота добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 176 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 55 °С в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляют трехосновный фосфат калия (1,42 г, 6,57 ммоль) в воде (6,57 мл) и нагревают при 55 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют воду (30 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические вещества объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 15% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (308 мг, 27%). ЭР-МС *m/z* 474 (M+H).

20

Способ получения 240

2-(5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

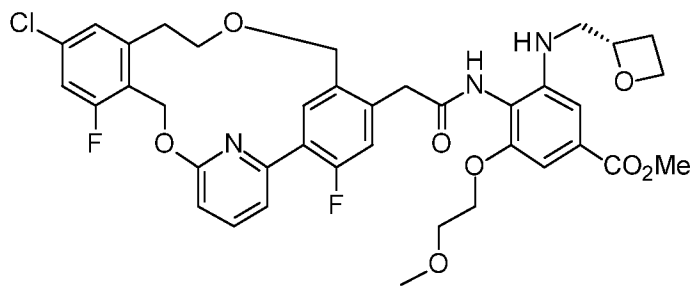


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 227 с использованием этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. ЭР-МС *m/z* 446 (M+H).

Способ получения 241

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

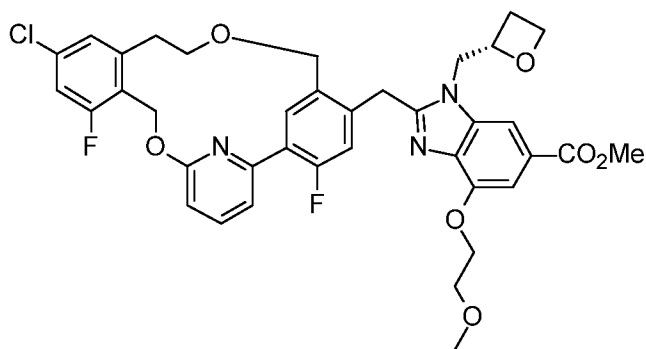
30



К раствору 2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (245 мг, 0,54 ммоль) и HATU (356 мг, 0,91 ммоль) в DMF (5,4 мл) в атмосфере азота добавляют метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (242 мг, 0,70 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,62 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч, затем добавляют воду (10 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (594 мг, 34% чистота), которое используют без дополнительной очистки в способе получения 242. ЭР-МС *m/z* 738 (M+H).

#### Способ получения 242

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



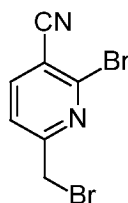
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата в смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 60 °С в течение 6 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., выпаривают растворители при пониженном давлении, добавляя EtOAc/толуол (1 : 1) чтобы обеспечить удаление уксусной кислоты из концентрата. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (64% чистота). ЭР-МС *m/z* 720 (M+H).

25

#### Способ получения 243

2-Бром-6-(бромметил)никотинитрил

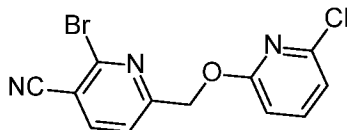


Пропускают раствор 2-бром-6-метилникотинонитрила (23 г, 113,2 ммоль) и N-бромсукцинимид (30,8 г, 170 ммоль) в ACN (560 мл) через фотохимический проточный реактор, оснащенный лампой 440–460 нм, 200 Вт. (размер реактора 15 м, 15 мл, скорость протока 1 мл/ мин, 25 °С). Реакционный растворитель  
5 выпаривают и остаток распределяют между водой и DCM. Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель. Остаток растворяют в ТГФ (400 мл), добавляют диэтил фосфит (8,63 мл, 65,8 ммоль) и DIPEA (17,8 мл, 99,0 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0 °С в течение 0,5 ч. Подогревают реакционную смесь до комн. темп. и перемешивают в течение ночи с получением черного раствора. Реакционную смесь распределяют между водой и EtOAc.  
10 Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (28,45 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 275, 277, 279 (M+H).

15

Способ получения 244

2-Бром-6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]пиридин-3-карбонитрил

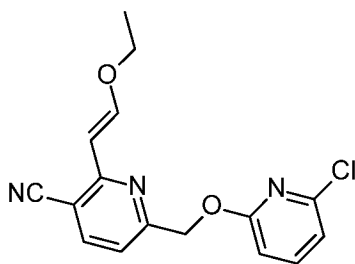


Карбонат серебра (10,5 г, 37,3 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-6-(бромметил)никотинонитрила (1,84 г, 6,33 ммоль) и 2-хлор-6-гидроксипиридина (3,35 г, 25,3 ммоль) в ACN (150 мл) при комн. темп. Смесь  
20 перемешивают при 60 °С в течение 48 ч. Твердое вещество отфильтровывают и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 23% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (957 мг, чистота 91 масс.%, 42%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 324, 326, 328 (M+H).

25

Способ получения 245

6-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-[(E)-2-этоксивинил]пиридин-3-карбонитрил

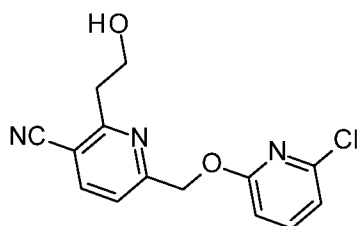


2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (13,5 мл, 63,4 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид и DCM (4,7 г, 5,65 ммоль) добавляют к смеси 2-бром-6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]пиридин-3-карбонитрила (20,4 г, 56,6 ммоль, 91 масс.% чистота) и  
30

трехосновного фосфата калия (24,5 г, 113 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (60 мл). Продувают смесь азотом и перемешивают при 90 °С в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., разбавляют водой (250 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (250 мл × 4). Органические слои объединяют, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (15,7 г, чистота 83 масс.%, 73%) в виде желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 316, 318 (M+H).

Способ получения 246

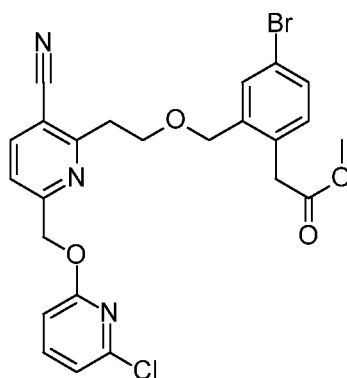
6-[(6-Хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 235 с использованием 6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-[(E)-2-этоксивинил]пиридин-3-карбонитрила. После завершения реакции твердое вещество отфильтровывают и промывают EtOAc. От фильтрата отделяют органический слой и три раза проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 45% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 290, 292 (M+H)

Способ получения 247

Метил-2-[4-бром-2-[2-[6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-циано-2-пиридил]этоксиметил]фенил]ацетат

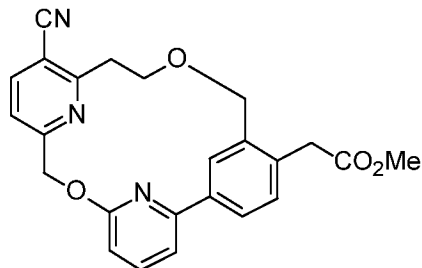


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 224 с использованием 6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонитрила и метил-2-[4-бром-2-(бромметил)фенил]ацетата, перемешивая реакционную смесь при 40 °С в течение ночи. После завершения реакции удаляют ACN при пониженном давлении, остаток разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Сушат органическую часть над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 250 × 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: от 40 до 85% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%)] с

получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого восковидного твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  530, 532, 534 (M+H).

Способ получения 248

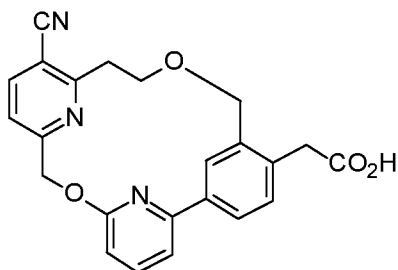
5 Метил-2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 216 с использованием метил-2-[4-бром-2-[2-[6-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-циано-2-пиридил]этоксиметил]фенил]ацетата в качестве исходного материала и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфоната (XPhos Pd G3) в качестве катализатора, нагревая реакционную смесь до 110 °С в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь концентрируют, добавляют воду и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: от 40 до 80% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  416 (M+H).

Способ получения 249

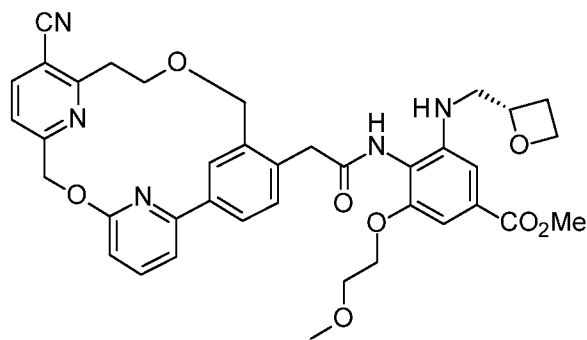
20 2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 78 с использованием метил-2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. После завершения реакции, удаляют органические растворители и воду, и доводят уровень pH до 5–6 водным раствором лимонной кислоты (1M). Фильтруют полученное твердое вещество и промывают водой с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  402 (M+H).

Способ получения 250

30 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

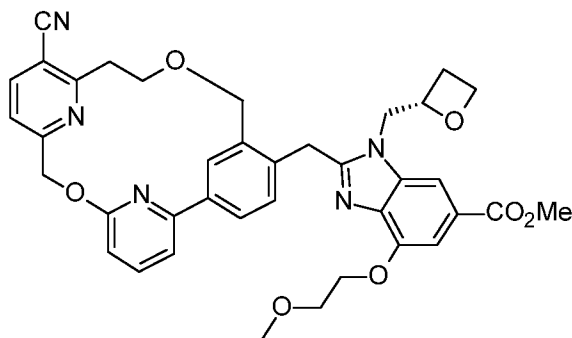


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата, перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение ночи. Разбавляют реакционную смесь водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого восковидного твердого вещества чистотой 54 масс.%. ЭР-МС *m/z* 694 (M+H).

10

Способ получения 251

Метил-(S)-2-((5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



15

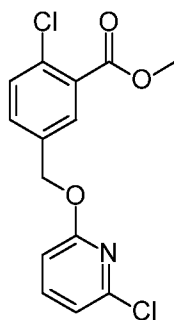
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 109 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (54 масс.% чистота), перемешивая в атмосфере азота при 60 °C в течение 6 ч. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого восковидного твердого вещества, чистота 63 масс.%. ЭР-МС *m/z* 676 (M+H).

20

Способ получения 252

Метил-2-хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензоат

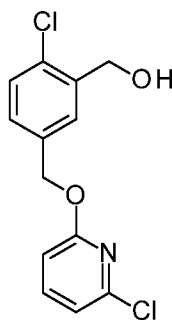




К раствору метил-5-(бромметил)-2-хлорбензоата (25 г, 95 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл), добавляют 6-хлорпиридин-2-ол (14,2 г, 110 ммоль) и карбонат серебра (53,2 г, 193 ммоль). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 23 ч. Фильтруют реакцию суспензию через Celite® и промывают при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 29,4 г указанного в заголовке соединения (99%), которое используют без дополнительной очистки в способе получения 253. ЭР-МС  $m/z$  312, 314 (M+H).

Способ получения 253

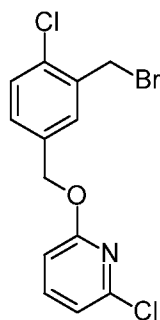
(2-Хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)фенил)метанол



Охлаждают раствор метил-2-хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензоата (из Способа получения 252, 22 г, 71 ммоль) в ТГФ (200 мл) до 0 °С, затем добавляют Red-Al® (60 масс.% в толуоле, 30 мл, 92 ммоль) по каплям. Смесь перемешивают при 0 °С в течение 10 мин, затем гасят реакцию при помощи EtOAc (10 мл). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч, затем разводят реакцию с водой (200 мл) и EtOAc (200 мл). Проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 20,7 г указанного в заголовке соединения (100%), которое используют без дополнительной очистки в способе получения 254. ЭР-МС  $m/z$  284, 286 (M+H).

Способ получения 254

2-((3-(Бромметил)-4-хлорбензил)окси)-6-хлорпиридин

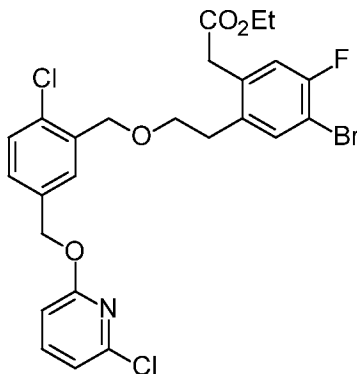


Охлаждают раствор (2-хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)фенил)метанола (из Способа получения 253, 1,5 г, 5,3 ммоль) и трифенилфосфина (2,0 г, 7,5 ммоль) в DCM (35 мл) до 0 °С. Добавляют тетрабромид углерода (1,9 г, 5,7 ммоль), перемешивают реакционную смесь при 0 °С в течение 10 мин, затем при комн. темп. в течение 30 мин. Фильтруют реакционный раствор через слой силикагеля и промывают при помощи DCM. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,8 г указанного в заголовке соединения (100%), которое используют без дополнительной очистки в способе получения 255. ЭР-МС  $m/z$  345/347/349 (M+H).

10

Способ получения 255

Этил-2-(4-бром-2-(2-(2-(2-(6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)окси)этил)-5-фторфенил)ацетат

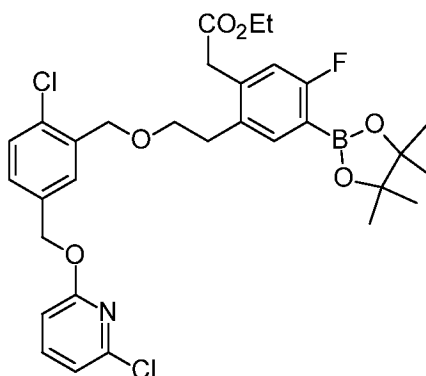


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 224 с использованием 2-((3-(бромметил)-4-хлорбензил)окси)-6-хлорпиридина (из способа получения 254) и этил-2-[4-бром-5-фтор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]ацетата, перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч 15 мин. Фильтруют и концентрируют реакционную смесь при пониженном давлении, затем очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  570/572/574 (M+H).

20

Способ получения 256

Этил-2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат

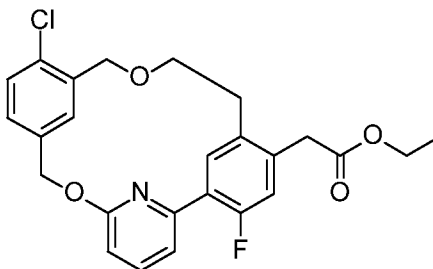


К смеси этил-2-(4-бром-2-(2-((2-хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)окси)этил)-5-фторфенил)ацетата (855 мг, 1,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (480 мг, 1,87 ммоль), KOAc (450 мг, 4,5 ммоль), и дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладия (II) (225 мг, 0,30 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (15 мл). Смесь перемешивают при 90 °С в течение 5 ч, затем добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (125 мг, 0,17 ммоль) и перемешивают смесь при 90 °С в течение 15 ч. Фильтруют неочищенную смесь через слой силикагеля и промывают при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют без дополнительной очистки в способе получения 257. ЭР-МС *m/z* 536 (M+H для бороновой кислоты).

10

Способ получения 257

Этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



К раствору этил-2-(2-(2-((2-хлор-5-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензил)окси)этил)-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (из Способа получения 256, 925 мг, 1,5 ммоль) и XPhos Pd G2 (145 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (50 мл), добавляют раствор фосфата калия (1,6 г, 7,4 ммоль) в воде (5 мл). Перемешивают реакцию смесь при 60 °С в течение 1,5 ч. Неочищенную реакцию смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и смесью 1 : 1 вода : насыщенный водный раствор NaCl (50 мл) и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–40% EtOAc в гексанах с получением 140 мг указанного в заголовке соединения (20%). ЭР-МС *m/z* 456 (M+H).

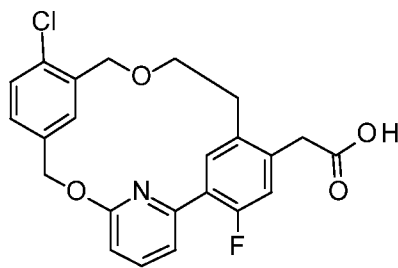
15

20

Способ получения 258

2-(5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

25

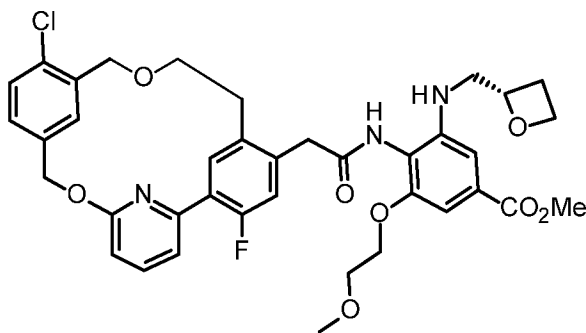


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 75 с использованием этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, с использованием смеси 3 : 3 : 1 ACN : 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя и с

5 нагреванием реакционной смеси при 50 °С в течение 1 ч 20 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и гасят при помощи 1 М водного раствора лимонной кислоты. Выпавший в осадок материал собирают фильтрацией и промывают водой с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 428 (M+H).

Способ получения 259

10 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтоксидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



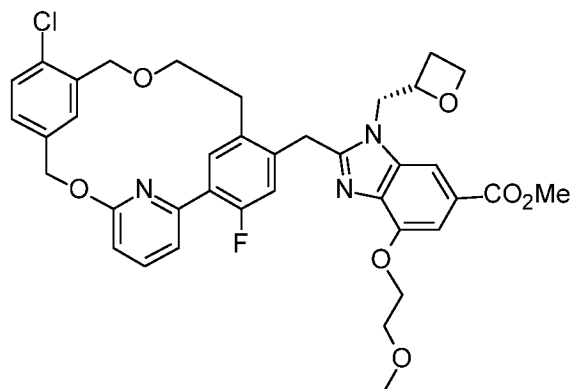
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтоксидо)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата, перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и

15 водой, промывают органический слой водой и дважды проводят повторную экстракцию водного слоя с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют без

20 дополнительной очистки в способе получения 260. ЭР-МС *m/z* 720 (M+H).

Способ получения 260

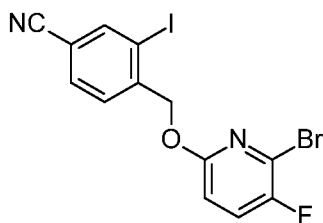
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксидо)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 109 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (из  
5 Способа получения 259). Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 702 (M+H).

#### Способ получения 261

4-[(6-Бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-йод-бензонитрил



10

Две партии одинакового размера готовили следующим образом: добавляют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> к раствору 4-(бромметил)-3-йод-бензонитрила (22,4 г, 62,6 ммоль) в ацетоне (340 мл) и воде (340 мл). Перемешивают обе партии при 80 °С в течение ночи, затем партии объединяют. Смесь концентрируют для удаления ацетона, затем твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. Твердое вещество сушат в вакууме, затем  
15 перемешивают в течение 30 мин в DCM (70 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают при помощи DCM и сушат в вакууме с получением 4-(гидроксиметил)-3-йод-бензонитрила (23,6 г, 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,71 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H).

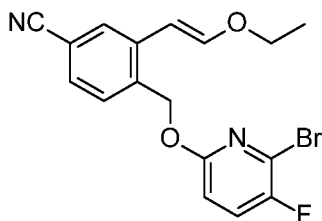
15

К раствору 4-(гидроксиметил)-3-йод-бензонитрила (11,5 г, 43,5 ммоль), 2-бром-3,6-дифтор-пиридина (7,08 г, 35,8 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляют трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 43 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 1 ч, затем перемешивают реакционную смесь в течение 7 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), затем добавляют воду (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (250 мл × 3). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl (60 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают  
25 посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 45% DCM в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14,28 г, 88%). ЭР-МС *m/z* 432 (M+H).

25

Способ получения 262

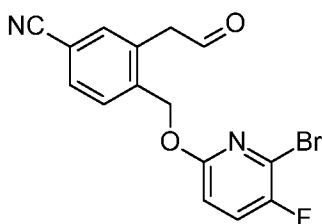
4-[(6-Бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-[(E)-2-этоксивинил]бензонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 245 с использованием 4-[(6-бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-йод-бензонитрила в качестве исходного материала и  $K_2CO_3$  в качестве основания, нагревая реакционную смесь при 90 °С в течение 1,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем добавляют воду и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  377 (M+H).

Способ получения 263

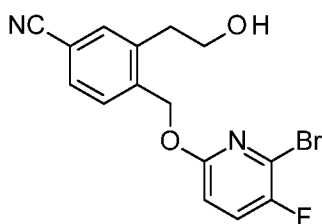
4-[(6-Бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-оксоэтил)бензонитрил



15 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 126 с использованием 4-[(6-бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-[(E)-2-этоксивинил]бензонитрила, перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества которое используют в способе получения 264 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  349, 351 (M+H).

Способ получения 264

25 4-[(6-Бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрил



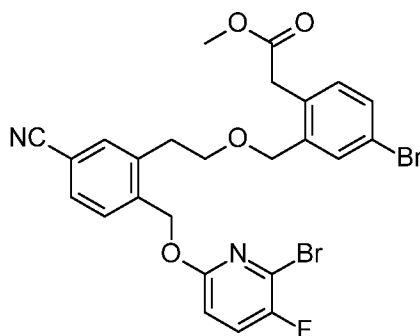
К раствору 4-[(6-бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-оксоэтил)бензонитрила (из Способа получения 263, 8,54 г, 22,0 ммоль) в MeOH (80 мл) при 0 °С, добавляют боргидрид натрия (3,59 г,

93,9 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и перемешивают в течение 20 мин при комн. темп. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (200 мл × 3). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl (60 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (7,1 г, 87%). ЭР-МС *m/z* 351/353 (M+H).

10

Способ получения 265

Метил-2-(4-бром-2-((2-(((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенэтокси)метил)фенил)ацетат



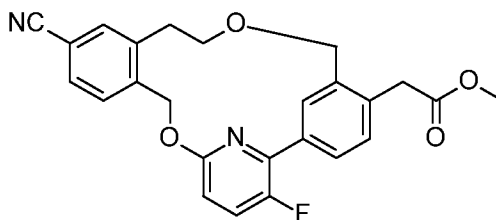
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 224 с использованием 4-[(6-бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрила и метил-2-[4-бром-2-(бромметил)фенил]ацетата в качестве исходных материалов, с использованием 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина вместо 2,6-ди-трет-бутилпиридина, и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрируют, затем добавляют воду и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% DCM в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. ЭР-МС *m/z* 592 (M+H).

15

20

Способ получения 266

Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



25

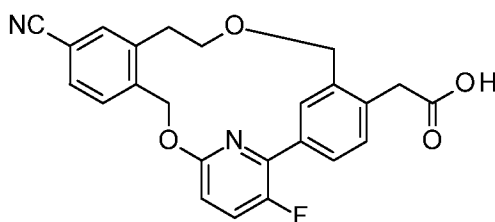
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 216 с использованием метил-2-(4-бром-2-((2-(((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенэтокси)метил)фенил)ацетата в качестве исходного материала, с использованием (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфоната (XPhos Pd G3) в качестве катализатора, и с защитой реакционной смеси от света при

30

нагревании. После завершения реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 33% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 433 (M+H).

Способ получения 267

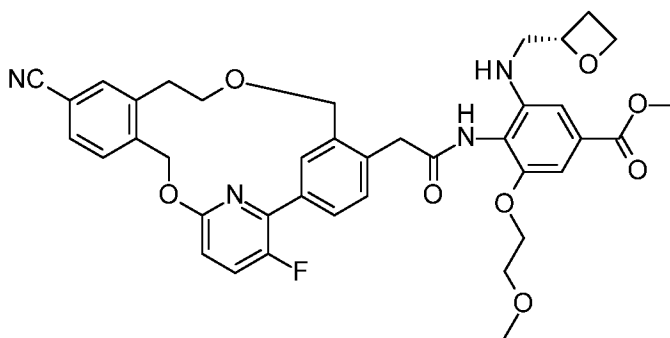
2-(5<sup>4</sup>-Циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 78 с использованием метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата. После завершения гасят реакцию при помощи 1 М водного раствора лимонной кислоты до уровня pH 4,5. Размятое твердое вещество фильтруют, промывают водой, собирают и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое используют в способе получения 268 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 419 (M+H).

Способ получения 268

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



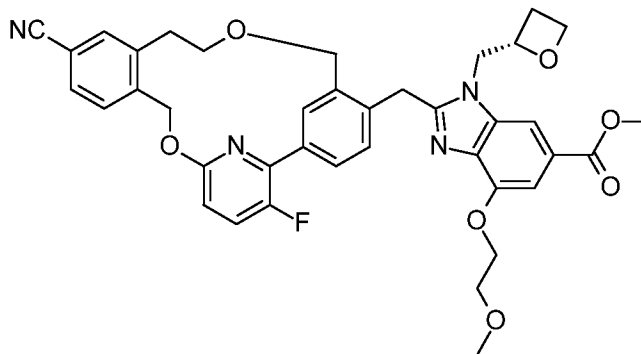
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 267) и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата, перемешивая реакцию смесь при комн. темп. в течение ночи. После завершения реакцию смесь разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-



коричневого масла, которое используют в способе получения 269 без дополнительной очистки. ЭР-МС  $m/z$  711 (M+H).

Способ получения 269

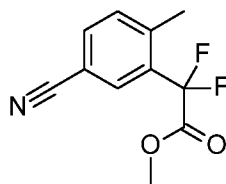
5 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



10 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102, с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтоксид)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 268) и смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота, нагревая реакционную смесь при 55 °С в течение 5 ч. После завершения реакции удаляют растворитель при пониженном давлении, затем к остатку добавляют смесь 1 : 1 EtOAc : толуол и концентрируют в вакууме. Очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% MeOH в DCM с получением 15 указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла. ЭР-МС  $m/z$  693 (M+H).

Способ получения 270

Метил-2-(5-циано-2-метил-фенил)-2,2-дифтор-ацетат

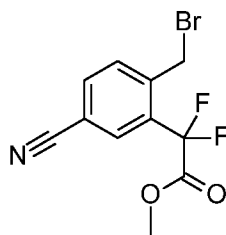


20 Перемешивают 3-йод-4-метилбензонитрил (5 г, 19,96 ммоль) и медь (12 г, 179,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) и DMSO (80 мл). К этой суспензии добавляют метил бромдифторацетат (6 мл, 51,9 ммоль) и продолжают перемешивать смесь при 30 °С в атмосфере азота в течение 18 ч. По прошествии этого времени добавляют 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, а затем 100 мл EtOAc. Эту смесь фильтруют и твердые вещества промывают EtOAc (3 × 50 мл). Фильтрат разделяют и промывают органический слой 25 насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Очищают остаток посредством хроматографии на силикагеле (0–25% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде прозрачного кристаллического твердого вещества (3,3 г, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,41 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 7,61 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H).

30

Способ получения 271

Метил-2-[2-(бромметил)-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-ацетат

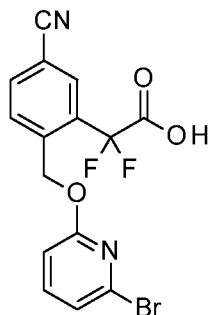


Растворяют метил-2-(5-циано-2-метил-фенил)-2,2-дифтор-ацетат (4,4 г, 20 ммоль) и N-бромсукцинимид (4 г, 22,47 ммоль) в ACN (100 мл). Подвергают раствор воздействию белой лампы 4100К с указанными условиями протока (1,0 мл/мин; 72-футовая реакционная трубка внешним диаметром 1/8",  
 5 закрученная вокруг стакана; Поддержание температуры 30 °С) два раза. После этой обработки концентрируют реакционную жидкость досуха и затем очищают остаток посредством хроматографии на силикагеле (0–10% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде прозрачного густого масла (3,7 г, 62%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,41 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 7,61 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H).

10

Способ получения 272

2-[2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-уксусная кислота



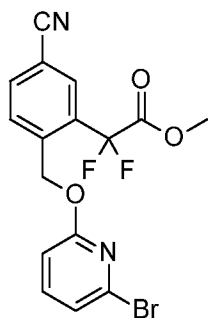
15

Растворяют метил-2-[2-(бромметил)-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-ацетат (6,2 г, 20 ммоль) и 2-бром-6-гидроксипиридин (4,5 г, 25 ммоль) в DMSO (50 мл). К этому раствору добавляют трехосновный фосфат калия (6,6 г, 30 ммоль) и нагревают до 60 °С в течение 2 ч. По прошествии этого времени гасят реакцию при помощи 1N HCl (до pH ~6) и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением продукта в виде густого коричневого масла (7,8 г, 100%). ЭР-МС *m/z* (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 382,8/384,8 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Способ получения 273

Метил-2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-ацетат



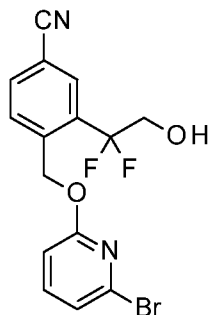
Перемешивают 2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-уксусную кислоту (7,8 г, 20 ммоль) в MeOH (100 мл). Добавляют концентрированную серную кислоту (0,1 мл, 2 ммоль) и

нагревают с обратным холодильником в течение 30 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха и затем остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого кристаллического твердого вещества (8 г, 99%). ЭР-МС  $m/z$  ( $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) 396,8/398,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

Способ получения 274

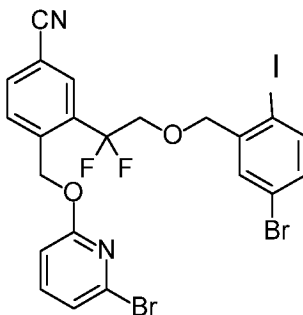
4-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-этил)бензонитрил



10 Растворяют метил-2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-ацетат (8 г, 20,14 ммоль) в ТГФ (100 мл). К этому раствору добавляют боргидрид лития (0,88 г, 40,4 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. По прошествии этого времени гасят реакцию при помощи насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Этот остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде густого  
15 прозрачного масла (4,7 г, 63%). ЭР-МС  $m/z$  ( $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) 368,8/370,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Способ получения 275

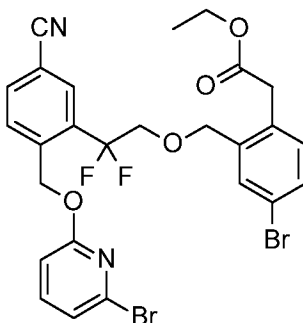
3-[2-[(5-Бром-2-йод-фенил)метокси]-1,1-дифтор-этил]-4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил



20 Растворяют 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-этил)бензонитрил (4,5 г, 12 ммоль) в ТГФ (60 мл) и DMF (10 мл). К этому раствору добавляют гидрид натрия (0,6 г, 15 ммоль; 60 масс.% в минеральном масле) и перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 5 мин. Затем добавляют 4-бром-2-(хлорметил)-1-йодбензол (4,8 г, 14 ммоль) и продолжают перемешивать при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 18 ч. По прошествии этого  
25 времени гасят реакцию при помощи насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Этот остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде густого прозрачного масла (3,9 г, 48%). ЭР-МС  $m/z$  ( $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) 663,0/665,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Способ получения 276

Этил-2-[4-бром-2-[[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-этокси]метил]фенил]ацетат



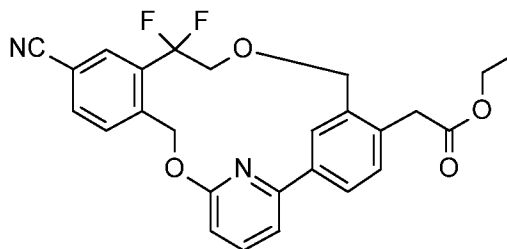
5 Растворяют 3-[2-[(5-бром-2-йод-фенил)метокси]-1,1-дифтор-этил]-4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил (3,9 г, 5,9 ммоль) и [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (XantPhos Pd G3, 0,6 г, 0,6 ммоль) в ТГФ (30 мл). К этому раствору добавляют бромид (2-этокси-2-оксо-этил)цинка (0,5 М в эфире) (18 мл, 9,0 ммоль) и нагревают эту смесь до 60 °С в атмосфере азота в течение 18 ч. По прошествии этого времени охлаждают реакционную

10 смесь до температуры окружающей среды, гасят реакцию при помощи насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Очищают остаток посредством хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде прозрачного свет-коричневого масла (1,6 г, 44%). ЭР-МС *m/z* (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 623,2/625,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Способ получения 277

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-6,6-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



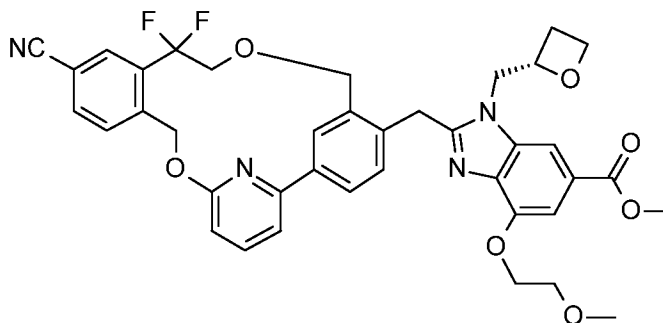
20 Растворяют этил-2-[4-бром-2-[[2-[2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циано-фенил]-2,2-дифтор-этокси]метил]фенил]ацетат (1,6 г, 2,9 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). К этому раствору добавляют KOAc (0,64 г, 6,39 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,8 г, 3,09 ммоль) и через эту смесь барботируют азот в течение 10 мин. По прошествии этого времени добавляют комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с DCM (0,11 г, 0,132 ммоль) и нагревают эту смесь до 80 °С в атмосфере азота в течение 18 ч. По прошествии этого времени охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей

25 среды, разбавляют насыщенным водным раствором NaCl и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Растворяют остаток в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (3 мл) и добавляют трехосновный фосфат калия (1,4 г, 6,5 ммоль), а затем хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 0,1 г, 0,125 ммоль). Нагревают эту смесь до 60 °С в течение 2 ч. По прошествии этого времени

охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды, гасят реакцию при помощи насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и проводят экстракцию с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органические вещества сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Очищают остаток посредством хроматографии на силикагеле (0–50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества (249 мг, 21%). ЭР-МС ( $m/z$ ) 465,2 (M+H).

Способ получения 278

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-6,6-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксатан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



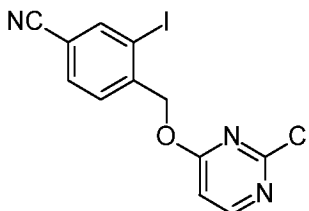
10

Растворяют этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-6,6-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензолациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат (249 мг, 0,54 ммоль) в  $\text{ACN}$  (5 мл), ТГФ (1,8 мл) и воде (1,8 мл). К этому раствору добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (0,23 г, 1,62 ммоль) и перемешивают эту смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. По прошествии этого времени гасят реакцию при помощи насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и проводят экстракцию с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органические вещества сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Растворяют остаток в  $\text{DMF}$  (2 мл) и добавляют метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[*(2S)*]-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (0,055 г, 0,18 ммоль),  $\text{DMF}$  (0,09 мл, 0,5 ммоль) и  $\text{NATU}$  (0,09 г, 0,24 ммоль) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч. По прошествии этого времени гасят реакцию при помощи насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и проводят экстракцию с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органические вещества сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Растворяют остаток в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл), добавляют уксусную кислоту (1 мл) и нагревают эту смесь до 50 °С в течение 18 ч. Концентрируют смесь досуха и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле (0–100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета (61 мг, 52,5%). ЭР-МС ( $m/z$ ) 711,4 (M+H).

25

Способ получения 279

4-[(2-Хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-йод-бензонитрил



30

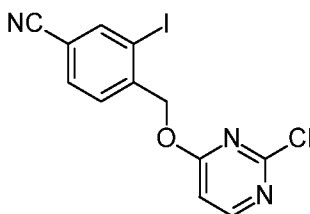
К раствору 2-хлорпиримидин-4-ола (8,50 г, 65,1 ммоль) в  $\text{DMF}$  (150 мл), добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (42,5 г, 130 ммоль) и 4-(бромметил)-3-йод-бензонитрил (21,04 г, 65,35 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Выливают неочищенную реакционную смесь в воду и

собирают преципитат фильтрованием. Растворяют твердый материал в DCM и промывают два раза водой. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20,3 г, 84%) в виде светло-оранжевого твердого вещества, которое используют в способе получения 280 без дополнительной очистки. ЭР/МС *m/z* 372 (M+H).

5

Способ получения 280

4-[(2-Хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-[(*E*)-2-этоксивинил]бензонитрил

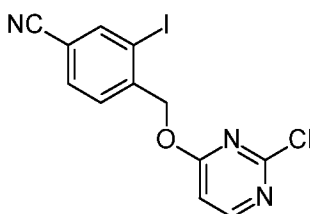


К раствору 4-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-йод-бензонитрила (10,1 г, 27,2 ммоль) в ТГФ (150 мл), добавляют трехосновный фосфат калия (40 мл, 80 ммоль, 2 М раствор в воде), 2-[(*E*)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (7,5 мл, 35 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (953 мг, 1,36 ммоль). Барботируют раствор азотом в течение 15 мин, затем перемешивают при 55 °С в течение 4 ч. Разбавляют реакционную смесь водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc и промывают водой для удаления пинакола. Органическую фазу сушат MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (5,97 г, 70%). ЭР/МС *m/z* (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) 315/317 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Способ получения 281

4-[(2-Хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрил



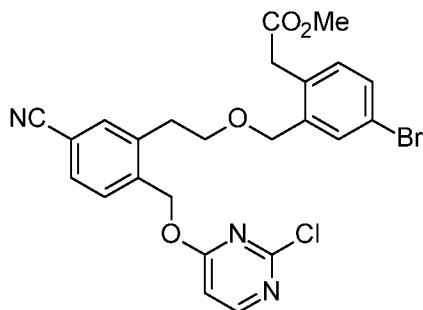
К раствору 4-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-[(*E*)-2-этоксивинил]бензонитрила (5,75 г, 18,2 ммоль) в ТГФ (85 мл), добавляют соляную кислоту (46 мл, 184 ммоль, 4М раствор в диоксане). Перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем остаток разбавляют DCM. Доводят смесь до уровня pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем проводят экстракцию с помощью DCM. Органическую фазу сушат MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (100 мл), охлаждают до 0 °С на ледяной бане, затем постепенно добавляют боргидрид натрия (1,28 г, 33,7 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят 1 М водным раствором NaOH, затем дополнительно разбавляют водой и DCM и проводят экстракцию с помощью DCM. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

30

посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г, 44%). ЭР/МС  $m/z$  ( $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ ) 289/291  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Способ получения 282

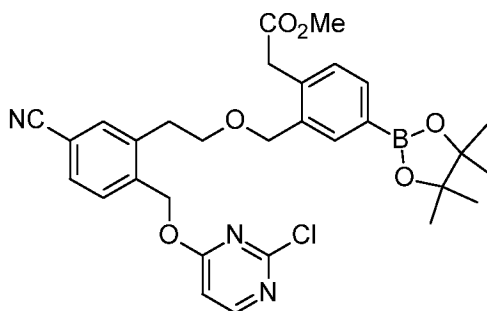
5 Метил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетат



Охлаждают раствор 4-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрила (200 мг, 0,69 ммоль) в безводном DCM (4,6 мл) до 0 °С на ледяной бане, добавляют метил-2-[4-бром-2-(бромметил)фенил]ацетат (556 мг, 1,73 ммоль), затем добавляют 2,6-ди-трет-бутилпиридин (0,31 мл, 1,38 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (354 мг, 1,38 ммоль). Перемешивают смесь в течение 1 ч при 0 °С, затем оставляют перемешиваться в течение 16 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтруют через слой диатомитовой земли и промывают слой при помощи DCM. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 35%). ЭР/МС  $m/z$  ( $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) 529/531  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Способ получения 283

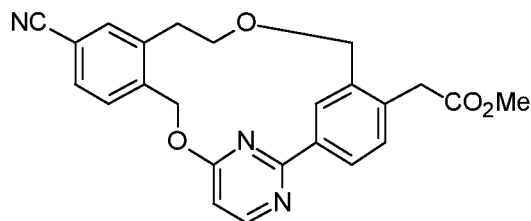
Метил-2-[2-[2-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



20 К раствору метил-2-[4-бром-2-[2-[2-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]фенил]ацетата (566 мг, 0,715 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл), добавляют бис(пинаколато)дибор (222 мг, 0,86 ммоль), KOAc (177 мг, 1,80 ммоль), и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) дихлорида и дихлорметана (30 мг, 0,036 ммоль). Барботируют раствор азотом в течение 10 мин, затем нагревают до 80 °С. Перемешивают в течение 19 ч. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды и фильтруют через силикагелевую пробку, промывают силикагелевую пробку при помощи DCM. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое используют в способе получения 284 без дополнительной очистки. ЭР/МС  $m/z$  ( $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ ) 496/498  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (в виде бороновой кислоты).

Способ получения 284

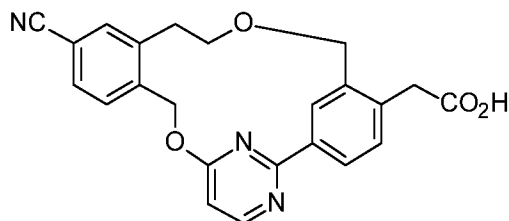
Метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



- 5 К раствору метил-2-[2-[2-[2-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-5-циано-фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (способ получения 283, 130 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (5,6 мл), добавляют трехосновный фосфат калия (0,68 мл, 0,68 ммоль, 1 М водный раствор). Барботируют раствор азотом в течение 10 мин, затем добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 8,9 мг, 0,011 ммоль) и
- 10 продолжают барботирование в течение еще 5 мин. Нагревают раствор при 50 °С в течение 6 ч. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды, затем добавляют воду и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают неочищенный остаток хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 22%).
- 15 ЭР/МС *m/z* 416 (M+H).

Способ получения 285

2-(5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота

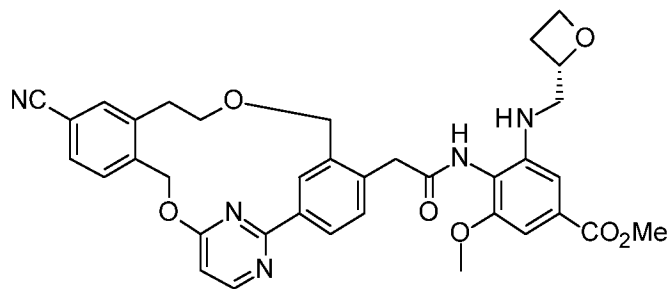


- 20 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 217, с использованием метил-2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата, перемешивая реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения реакцию гасят при помощи 5% водного раствора лимонной кислоты с доведением pH до 4, затем разбавляют смесь EtOAc. Слои разделяют и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc.
- 25 Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Растирают полученное твердое вещество с водой с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z* 402 (M+H).

Способ получения 286

- 30 Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

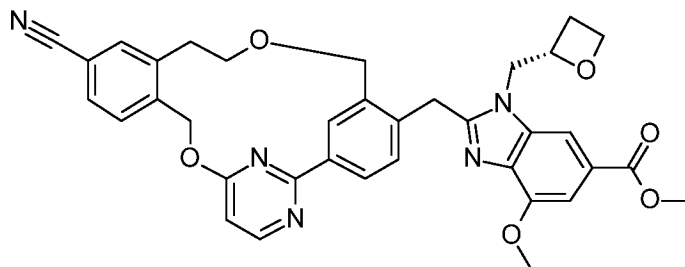




Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 164 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-метокси-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата в качестве  
5 исходного материала, добавляя 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид в виде 50% раствора в DMFm и нагревая раствор до 42 °С в течение 24 ч. Охлаждают реакцию смесь до температуры окружающей среды и затем добавляют воду. Проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc, затем промывают органические фракции насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Сушат органическую часть над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением  
10 указанного в заголовке соединения которое используют в способе получения 287 без дополнительной очистки (23,6 мг, 83%). ЭР/МС *m/z* 650 (M+H).

#### Способ получения 287

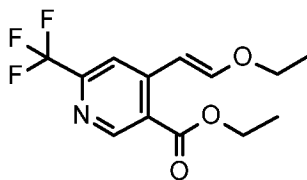
Метил-(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-  
15 метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(*S*)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ  
20 получения 286) и с использованием смеси 5 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакцию смесь до 53 °С в течение 22 ч. После завершения реакцию смесь охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют DCM и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOAc и концентрируют при пониженном давлении два раза. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% MeOH в DCM с получением  
25 указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z* 632 (M+H).

#### Способ получения 288

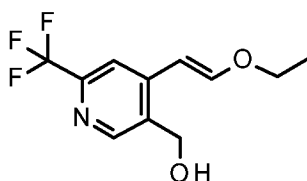
Этил-4-[(*E*)-2-этоксивинил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат



К раствору этил-4-хлор-6-(трифторметил)никотината (15 г, 57,4 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37 г, 112,4 ммоль) в 1,4-диоксане (130 мл) и воде (45 мл), добавляют 2-[(E)-2-этоксивинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (13,4 мл, 62,9 ммоль), затем добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (7 г, 5,75 ммоль). Барботируют раствор азотом, затем смесь нагревают до 90 °С и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем разбавляют водой. Проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc, объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 23% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (14,5 г, 84%). ЭР/МС *m/z* 290 (M+H).

Способ получения 289

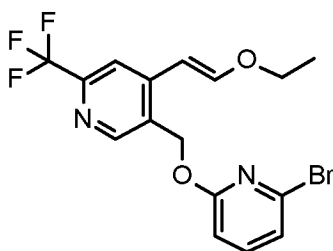
4-[(E)-2-Этоксивинил]-6-(трифторметил)-3-пиридил]метанол



К раствору этил-4-[(E)-2-этоксивинил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (14,5 г, 48,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С в инертной атмосфере добавляют гидрид диизобутилалюминия (150 мл, 150 ммоль, 1М раствор в толуоле). Снимают реакционный сосуд с охлаждающей бани и оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакцию гасят добавлением насыщенного водного раствора тартрата калия натрия (200 мл) при 0 °С, затем добавляют DCM (100 мл). Проводят экстракцию смеси с помощью DCM, затем объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (11 г, 90%). ЭР/МС *m/z* 247 (M<sup>+</sup>).

Способ получения 290

5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-[(E)-2-этоксивинил]-2-(трифторметил)пиридин

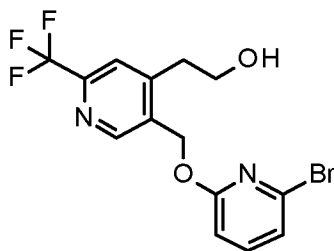


К раствору [4-[(E)-2-этоксивинил]-6-(трифторметил)-3-пиридил]метанола (10,5 г, 40,4 ммоль) и 2-бром-6-фтопиридина (5,4 мл, 51 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), добавляют *трет*-бутоксид калия (52 мл,

52 ммоль, 1М раствор в ТГФ) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин, затем при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), затем проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (17 г, 96%). ЭР/МС *m/z* (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 402/404 [M+H]<sup>+</sup>.

Способ получения 291

2-[5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-2-(трифторметил)-4-пиридил]этанол



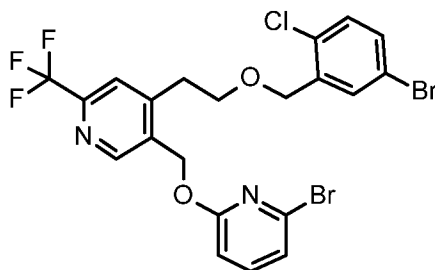
10

К раствору 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-4-[(*E*)-2-этоксивинил]-2-(трифторметил)пиридина (16,5 г, 39,3 ммоль) в ТГФ (300 мл) и воде (500 мл) добавляют ацетат ртути (14,45 г, 44,89 ммоль) при 0 °С. Перемешивают смесь в течение 30 мин при 0 °С, затем добавляют 50% водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (210 мл) и боргидрид натрия (6,31 г, 165 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, промывая фильтрат при помощи EtOAc. Переносят фильтрат в делительную воронку и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушат при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, 81%). ЭР/МС *m/z* (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 376/378 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Способ получения 292

4-[2-[(5-Бром-2-хлор-фенил)метокси]этил]-5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-(трифторметил)пиридин



К раствору 2-[5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-(трифторметил)-4-пиридил]этанола (5,46 г, 14,3 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-(хлорметил)бензола (5,19 г, 21,4 ммоль) и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилпиридинв (6 г, 28,64 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (100 мл), добавляют трифторметансульфонат серебра (12 г, 46,24 ммоль) при температуре окружающей среды в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревают до 70 °С и перемешивают в течение 18 ч. Концентрируют неочищенную реакцию смесь при пониженном давлении, затем разбавляют полученный остаток водой. Проводят экстракцию из водного раствора с помощью EtOAc, затем объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном

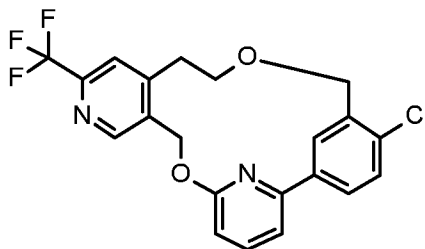
30

давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 37%). ЭР/МС  $m/z$  580 (M+H).

5

Способ получения 293

1<sup>4</sup>-Хлор-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан



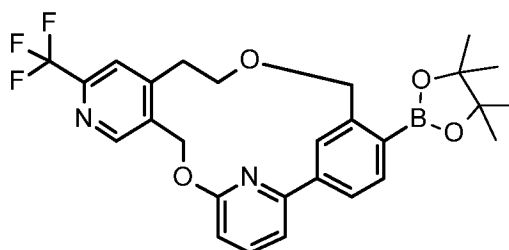
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 216 с использованием 4-[2-[(5-бром-2-хлор-фенил)метокси]этил]-5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-2-

10 (трифторметил)пиридина в качестве исходного материала и с использованием (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфоната (XPhos Pd G3) в качестве катализатора, нагревая реакционную смесь при 110 °С в течение 15 ч. Концентрируют неочищенную реакционную смесь при пониженном давлении, затем остаток разбавляют водой. Проводят экстракцию из водного раствора с помощью EtOAc, затем промывают объединенные органические фазы насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента 30–100% ACN в водном растворе муравьиной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (403 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЭР/МС  $m/z$  421 (M+H).

20

Способ получения 294

1<sup>4</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан

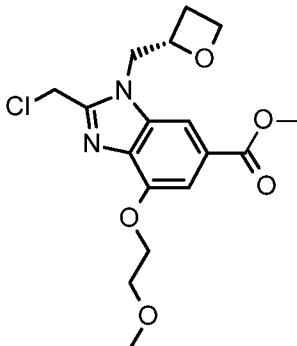


К раствору 1<sup>4</sup>-хлор-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-  
25 бензенациклононафана (275 мг, 0,62 ммоль), KOAc (155 мг, 1,56 ммоль), и бис(пинаколато)дибора (321 мг, 1,24 ммоль) в 1,4-диоксане (6,5 мл), добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 50 мг, 0,06 ммоль). Барботируют раствор азотом, затем нагревают до 80 °С и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, затем остаток разбавляют водой. Проводят экстракцию из водного раствора с  
30 помощью EtOAc, затем объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от

0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (274 мг, 70%).  
ЭР/МС  $m/z$  513 (M+H).

Способ получения 295

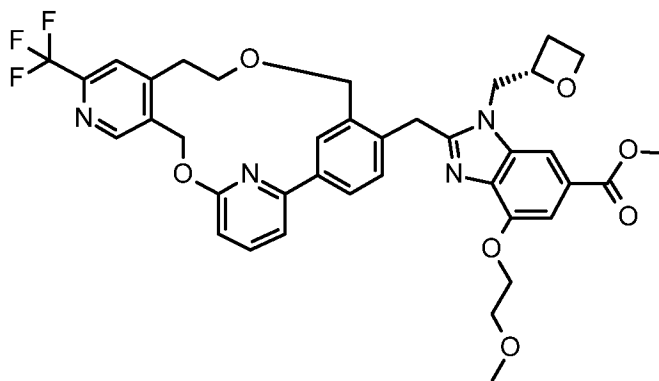
5 Метил-2-(хлорметил)-7-(2-метоксиэтокси)-3-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат



К раствору метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (310 мг, 0,93 ммоль) в EtOH (6 мл), добавляют 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (710 мг, 4,50 ммоль) при температуре окружающей среды. Нагревают смесь до 90 °С в течение 2 ч, затем концентрируют реакцию смесь при  
10 пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 94%). ЭР/МС  $m/z$  369 (M+H).

Способ получения 296

15 Метил-*(S)*-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>6</sup>-трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



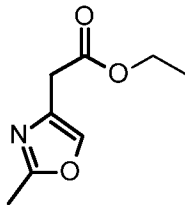
К раствору 1<sup>4</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,8-диокса-  
2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафана (160 мг, 0,25 ммоль, 81 масс.%), метил-2-  
20 (хлорметил)-7-(2-метоксиэтокси)-3-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (256 мг,  
0,62 ммоль, 89 масс. %), и трехосновного фосфата калия (172 мг, 0,79 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране  
(1,6 мл) и воде (0,32 мл) добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-  
амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 26 мг, 0,03 ммоль). Барботируют раствор азотом, затем  
нагревают реакцию смесь до 80 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном  
25 давлении, затем остаток разбавляют водой. Проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc, затем  
объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу  
сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством

элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 53%). ЭР/МС  $m/z$  719 (M+H).

Способ получения 297

5

Этил-2-(2-метилоксазол-4-ил)ацетат

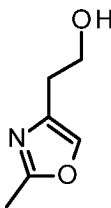


Этил-4-хлор-3-оксо-бутаноат (40 г, 243 ммоль) добавляют к раствору ацетамида (15 г, 254 ммоль) в толуоле (80 мл) при комн. темп. Нагревают до 130 °С и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют, остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 15% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с чистотой 30% (19 г, 13%). ЭР/МС  $m/z$  170 (M+H).

15

Способ получения 298

2-(2-Метилоксазол-4-ил)этанол

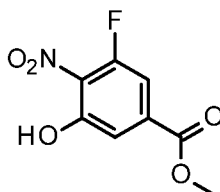


Хлорид кальция (26 г, 234 ммоль) добавляют к раствору этил-2-(2-метилоксазол-4-ил)ацетата (20 г, 35,5 ммоль) в EtOH (400 мл). Перемешивают смесь в течение 20 мин, охлаждают до 0 °С и затем добавляют боргидрид натрия (10 г, 265 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 12 ч и затем доводят уровень pH до 7 при помощи 1 М водного раствора HCl. Проводят экстракцию смеси с помощью DCM (3 × 200 мл), объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 50 до 100% EtOAc в петролейном эфире, а затем с использованием градиента от 0 до 15% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с чистотой 70% (5 г, 78%). ЭР/МС  $m/z$  128 (M+H).

25

Способ получения 299

Метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоат

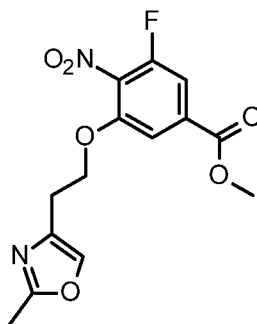


При -40 °С добавляют по каплям трибромид бора (2 М раствор в DCM, 65,4 мл, 131 ммоль) к раствору метил-3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензоата (30 г, 131 ммоль) в DCM (500 мл). Смесь перемешивают при -40 °С в течение 30 мин и затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Выливают смесь в ледяную воду (2 л) и проводят экстракцию с помощью DCM (3 × 800 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 × 300 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (16,5 г, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, 1H, J = 11), 3,98 (с, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -113,37 (с).

10

Способ получения 300

Метил-3-фтор-5-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-4-нитро-бензоат

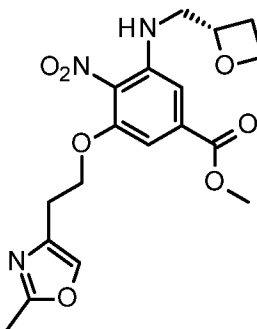


При 0 °С, добавляют динизопропилазодикарбоксилат (5,6 г, 28 ммоль) к раствору метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоата (3 г, 13,9 ммоль) и 2-(2-метилоксазол-4-ил)этанола (3 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (30 мл). Дают смеси нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 12 ч. Смесь разбавляют водой (30 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным NaCl (100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества с чистотой 17% (6 г, 23%). ЭР/МС *m/z* 325 (M+H).

20

Способ получения 301

Метил-3-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-4-нитро-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



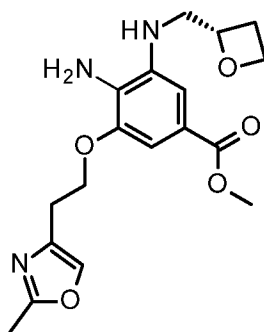
25

(S)-оксетан-2-илметанамин (15 г, 6,29 ммоль) и TEA (1 мл, 7,17 ммоль) добавляют к раствору метил-3-фтор-5-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-4-нитро-бензоата (6 г, 3,15 ммоль) в DMSO (150 мл). Смесь перемешивают при 80 °С в течение 12 ч, охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют водой

(300 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (3 × 500 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла с чистотой 24% (2 г, 39%). ЭР/МС *m/z* 392 (M+H).

Способ получения 302

Метил-4-амино-3-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат

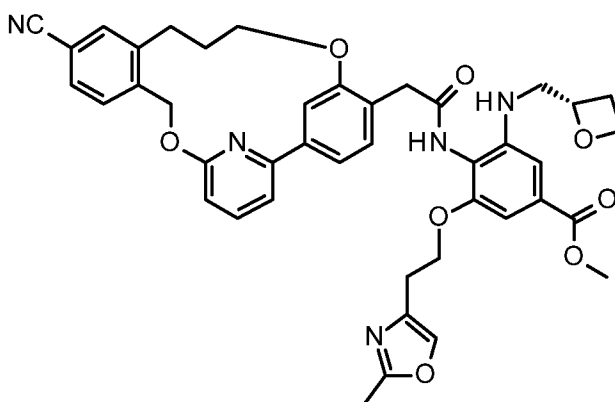


10 Палладий на углеводе (1 г, 10 масс. % Pd) добавляют к раствору метил-3-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-4-нитро-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (2 г, 1,23 ммоль) в EtOAc (150 мл). Продувают реакционный сосуд газообразным водородом и вакуумируют трижды. К сосуду присоединяют баллон с газообразным водородом и перемешивают в течение 2 ч. Фильтруют смесь и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с  
15 использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире, и затем дополнительно очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 40 мм, 3 мкм; подвижная фаза: от 18 до 48% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 mM)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (88 мг, 19%). ЭР/МС *m/z* 362 (M+H).

20

Способ получения 303

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-(2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



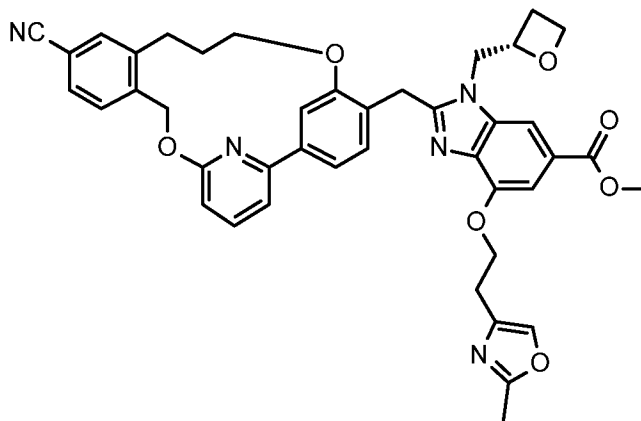
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с  
25 использованием метил-4-амино-3-[2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси]-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (80 мг, 0,215 ммоль) и 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-



дибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты, и продукт используют без дополнительной очистки в способе получения 304. ЭР/МС  $m/z$  744 (M+H).

#### Способ получения 304

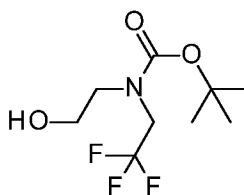
- 5 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-дибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(2-метилоксазол-4-ил)этоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



- Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-дибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-(2-метилоксазол-4-ил)этоксид)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 303) и с использованием смеси 1 : 1 1,2-дихлорэтан : уксусная кислота. После завершения реакцию смесь охлаждают до температуры окружающей среды и удаляют летучие соединения в вакууме. Добавляют 1 : 1 EtOAc/толуол и концентрируют трижды для удаления остаточной уксусной кислоты. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЭР/МС  $m/z$  726 (M+H).

#### Способ получения 305

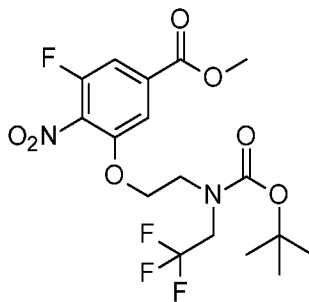
трет-Бутил N-(2-гидроксиэтил)-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамат



- Смесь 2-бромэтанола (5 г, 38,8 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламина (9,66 г, 97,0 ммоль) в этаноле (50 мл) нагревали при 60 °С в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке в микроволновом реакторе, затем реакцию смесь концентрировали. К остатку добавляли TEA (5,2 мл, 3,7 г, 37 ммоль) и ди-трет-бутил пирокarbonат (5,6 мл, 5,3 г, 24 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 55 °С в атмосфере N<sub>2</sub>.
- 25 Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 38% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 50%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,76 (м, 1H), 4,06 (к, J = 9,5 Гц, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,30 (к, J = 6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Способ получения 306

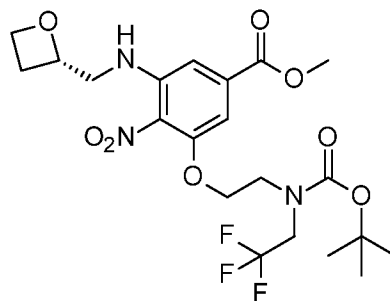
Метил-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-5-фтор-4-нитро-бензоат



- 5 К раствору метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоата (1,5 г, 6,6 ммоль), *трет*-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-(2,2,2-трифторэтил)карбамата (2,1 г, 7,8 ммоль) и трифенилфосфина (3,5 г, 13 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляют DIAD (2,8 мл, 13 ммоль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивают при 20 °С в течение 18 ч. Разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном
- 10 давлении. Очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc / петролейный эфир с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,2 г, 93%). ЭР/МС *m/z* 340,9 (M-Вос+H).

Способ получения 307

- 15 Метил-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат

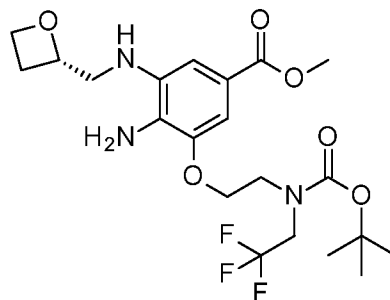


- Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 301 с использованием метил-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-5-фтор-4-нитро-бензоата и фумаровой кислоты; (*S*)-оксетан-2-илметанамина, нагревая реакционную смесь при 100 °С в течение 3 ч в микроволновом реакторе. ЭР/МС *m/z* 508,1 (M+H).
- 20

Способ получения 308

Метил-4-амино-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат

25

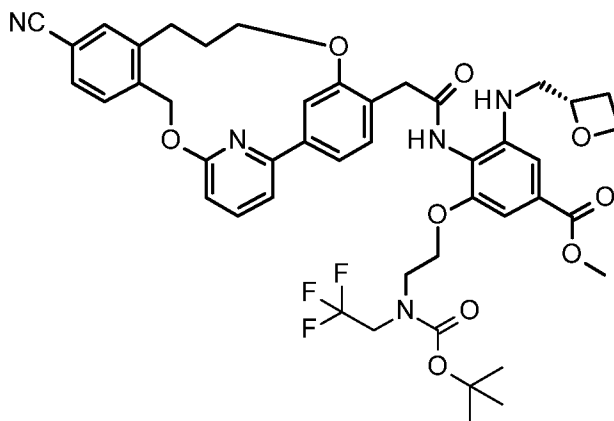


К раствору метил-3-[2-[*tert*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (1,1 г, 1,8 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют Pd/C (810 мг, 10 масс.%). Перемешивают смесь в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Добавляют диатомитовую землю, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 9% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (940 мг, >99%). ЭР/МС  $m/z$  478,1 (M+H).

10

Способ получения 309

Метил-(*S*)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-[2-[*tert*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



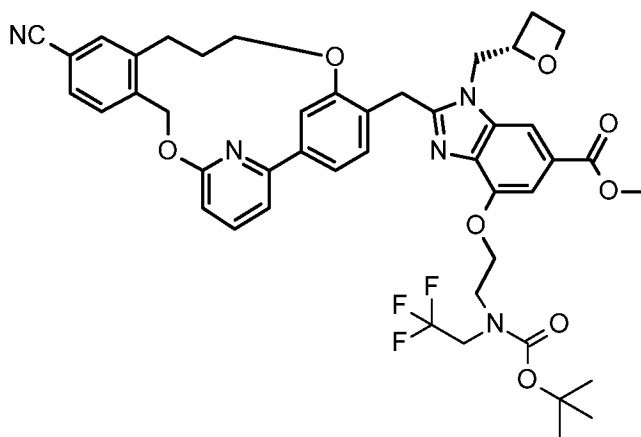
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 86 с использованием 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты и метил-4-амино-3-[2-[*tert*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата. ЭР/МС  $m/z$  860,2 (M+H).

20

Способ получения 310

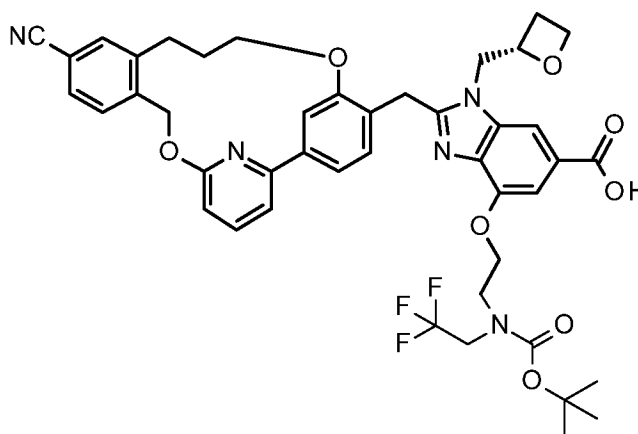
Метил-(*S*)-4-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)этокси)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино]этоксигруппа]-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата и смеси 1 : 1 DCM : уксусная кислота в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 55 °С в течение 18 ч. После завершения реакцию смесь охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют толуолом и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 14% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. ЭР/МС *m/z* 842,2 (M+H).

#### Способ получения 311

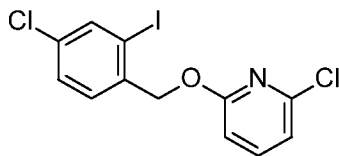
(S)-4-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)этоксигруппа)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)этоксигруппа)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена в смеси 3 : 1 : 1 ACN : ТГФ : вода, нагревая реакционную смесь при 55 °С в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждают до температуры окружающей среды и гасят при помощи 1M водного раствора муравьиной кислоты с получением осадка. Фильтруют и собирают осадок с получением указанного в заголовке соединения, которое используют без дополнительной очистки в примере 54. ЭР/МС *m/z* 828,2 (M+H).

Способ получения 312

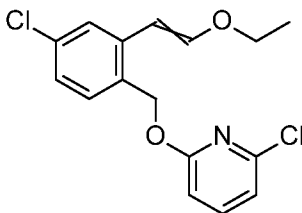
2-Хлор-6-[(4-хлор-2-йод-фенил)метокси]пиридин



- 5 Готовили раствор 4-хлор-2-йод-1-метил-бензола (40 г, 158 ммоль) и N-бромсукцинимид (27,3 г, 153 ммоль) в ACN (500 мл). Прокачивают через фотохимический реактор, состоящий из спиральной реакционной трубки из PFA (1/8" внешний диаметр, 53 мл объем), размещенной вокруг белой лампы 4100K (42 Вт, эквивалент 150 Вт), со скоростью протока 1,3 мл/мин и с поддержанием температуры системы между 30 и 40 °С. После завершения через реактор с той же скоростью прокачивают ACN (100 мл).
- 10 Выходной материал по каплям вносили в колбу, содержащую суспензию 6-хлорпиридин-2-ола (21,8 г, 168 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44,1 г, 319 ммоль) в ACN (400 мл). После полного добавления бромированного материала, перемешивают при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гексанах с получением 45,8 г указанного в заголовке
- 15 соединения (76%). ЭР-МС *m/z* 380 и 382 (M+H).

Способ получения 313

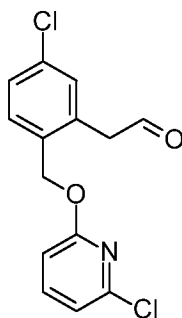
2-Хлор-6-[[4-хлор-2-[2-этоксивинил]фенил]метокси]пиридин



- 20 К раствору 2-хлор-6-[(4-хлор-2-йод-фенил)метокси]пиридина (5,0 г, 13 ммоль) в ТГФ (70 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют водный раствор фосфата калия (2 М, 150 мл, 300 ммоль) и 1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты сложный пинаколовый эфир (смесь изомеров 1 / 1,3, 3,81 мл, 17,1 ммоль) и перемешивают смесь в течение 5 мин. Добавляют бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (470 мг, 0,663 ммоль) и смесь нагревают до 65 °С в течение 21 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и добавляют воду
- 25 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Перемешивают смесь в течение 5 мин при комн. темп., отделяют органический слой и проводят экстракцию водного слоя с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (100 мл), насыщенным водным NaCl (100 мл). Концентрируют органические слои и остаток очищают фильтрацией через силикагелевую пробку с использованием элюента DCM, с получением
- 30 указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,37 г, 100%). ЭР/МС *m/z* 324 (M+H).

Способ получения 314

2-[5-Хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]ацетальдегид

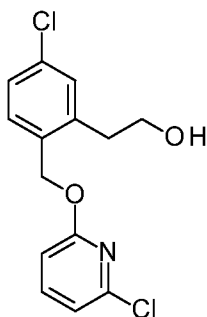


К раствору 2-хлор-6-[[4-хлор-2-[2-этоксивинил]фенил]метокси]пиридина (54,2 г, 161,1 ммоль) в ацетоне (525 мл) и воде (175 мл) добавляют соляную кислоту (35 мл, 407 ммоль, 36,5% в воде) и нагревают до 65 °С в течение часа. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и разбавляют водой (250 мл) и  
5 МТВЕ (250 мл). Отделяют органическую фазу и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывают 2М водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 мл), водой (250 мл), насыщенным водным NaCl (250 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляют растворители в вакууме с получением 44,5 г указанного в заголовке соединения (93%) которое используют в способе получения 315 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 296,0, 298,0 (M+H).

10

Способ получения 315

2-[5-Хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этанол

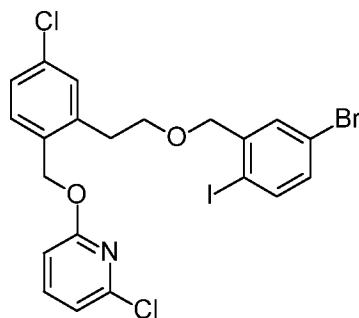


К раствору 2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]ацетальдегида (способ получения 314,  
15 44,5 г, 150,3 ммоль) при EtOH (400 мл) при 5 °С добавляют боргидрид натрия (11,85 г, 300,7 ммоль) порциями и перемешивают при комн. темп. в течение одного часа. Охлаждают реакционную смесь до 0 °С и гасят при помощи воды (250 мл) и доводят уровень pH до 6 5% водным раствором лимонной кислоты. Добавляют МТВЕ (400 мл), отделяют органическую фазу, и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (3 × 250 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (250 мл) насыщенным водным NaCl  
20 (250 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляют растворители в вакууме. Очищают неочищенный материал посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 40% EtOAc в циклогексане с получением 31,95 г указанного в заголовке соединения (71%), кристаллизующегося при отстаивании. ЭР-МС *m/z* 298,0, 300,0 (M+H).

25

Способ получения 316

2-[[2-[2-[(5-Бром-2-йод-фенил)метокси]этил]-4-хлор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридин

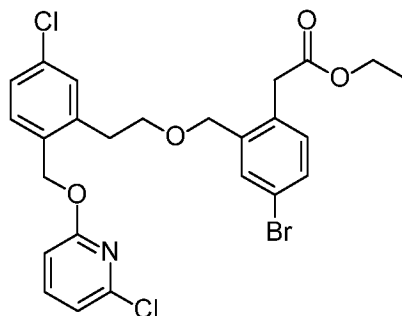


К раствору 2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этанола (31,80 г, 106,6 ммоль) в ТГФ (360 мл) при 0 °С добавляют гидрид натрия (60 масс.% в минеральном масле, 8,14 г, 203 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин. К смеси порциями добавляют 4-бром-2-(бромметил)-1-йод-бензол (49,4 г, 131 ммоль), дают смеси нагреться до комн. темп. и перемешивают в течение 18 ч. К смеси добавляют дополнительное количество гидрида натрия (60 масс.% в минеральном масле, 1,25 г, 31,3 ммоль), а затем дополнительное количество 4-бром-2-(бромметил)-1-йод-бензола (4,9 г, 13 ммоль) и перемешивают смесь при комн. темп. в течение еще 5 ч. Охлаждают реакционную смесь до 0 °С и гасят при помощи 5% водного раствора лимонной кислоты (250 мл) и добавляют МТВЕ (200 мл). Отделяют органическую фазу и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (3 × 250 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (200 мл), насыщенным водным NaCl (200 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляют растворители в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 40 до 100% DCM в циклогексане с получением 45,05 г указанного в заголовке соединения (71%) в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 593,8 (M+H).

15

#### Способ получения 317

Этил-2-[4-бром-2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этоксиметил]фенил]ацетат

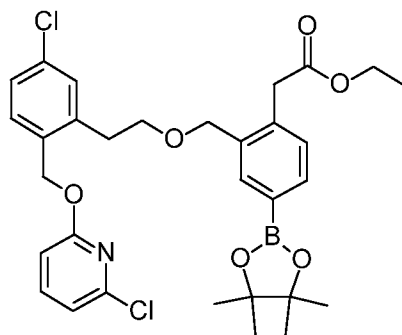


Перемешивают раствор 2-[2-[2-[(5-бром-2-йод-фенил)метокси]этил]-4-хлор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридина (13,11 г, 22,1 ммоль), и хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XantPhos Pd G2, 1,100 г, 1,107 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комн. темп. в атмосфере N<sub>2</sub>. К этой смеси добавляют бром-(2-этокси-2-оксо-этил)цинк (0,4 М в ТГФ, 103 мл, 40 ммоль) по каплям и смесь нагревают до 65 °С в течение 3 ч. Охлаждают реакционную смесь до 0 °С и гасят при помощи 5% водного раствора лимонной кислоты (200 мл) и добавляют МТВЕ (200 мл). Отделяют органическую фазу и проводят экстракцию водной фазы с помощью МТВЕ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (200 мл), насыщенным водным NaCl (200 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и удаляют растворители в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 100% DCM в циклогексане с получением 9,15 г указанного в заголовке соединения (75%) в виде темно-коричневого масла. ЭР-МС *m/z* 552,0, 554,0 (M+H).

20  
25

Способ получения 318

Этил-2-[2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



5

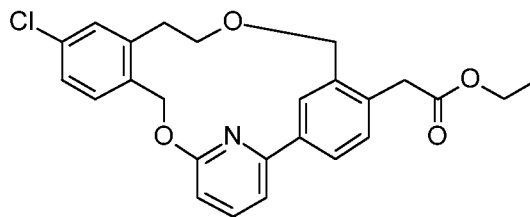
Барботируют газообразный N<sub>2</sub> через раствор этил-2-[4-бром-2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этоксиметил]фенил]ацетата (7,50 г, 13,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4,39 г, 16,9 ммоль), и KOAc (4,1 г, 41 ммоль) в диоксане (270 мл) в течение 15 мин. К этой смеси добавляют дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (1,02 г, 1,35 ммоль) и нагревают до 90 °С в течение 20 ч. К этой смеси добавляют дополнительное количество бис(пинаколато)дибора (0,439 г, 1,69 ммоль), дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладия (II) (0,10 г, 0,13 ммоль), и KOAc (0,410 г, 4,1 ммоль). Нагревают смесь до 90 °С в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и фильтруют через силикагелевую пробку, элюируя DCM, с получением 9,11 г указанного в заголовке соединения в виде неочищенного темно-коричневого масла (112%), которое используют в способе получения 319 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 600,2, 602,2 (M+H).

10

15

Способ получения 319

Этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



Барботируют газообразный N<sub>2</sub> через раствор этил-2-[2-[2-[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]этоксиметил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата (9,10 г, 15,2 ммоль) и водный раствор трехосновного фосфата калия (1 М, 91 мл, 91 ммоль) в ТГФ (610 мл) в течение 15 мин. К этой смеси добавляют [хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II)] (XPhos-Pd-G2, 1,22 г, 1,52 ммоль) и нагревают до 65 °С в течение одного часа. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., разбавляют водой (300 мл) и проводят экстракцию с помощью МТВЕ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывают водой (250 мл), насыщенным водным NaCl (250 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 80 до 100% DCM в циклогексане с получением 1,6 г указанного в заголовке соединения (24,1%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 438,2 (M+H).

20

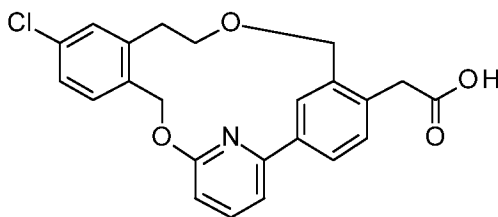
25

30



Способ получения 320

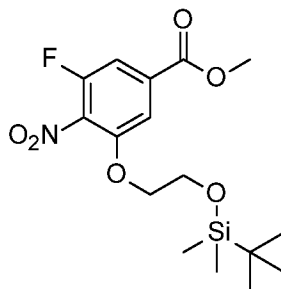
2-(5<sup>4</sup>-Хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



К раствору этил-2-(54-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-14-ил)ацетата (900 мг, 2,06 ммоль) в ACN (5 мл), 1,4-диоксан (5 мл) и воде (5 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2Н-пиримидо[1,2-а]пиримидин (500 мг, 3,52 ммоль) и нагревают до 50 °С в течение 3 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., гасят при помощи 1N HCl (2 мл), разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc (2 × 250 мл). Органические вещества объединяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 835 мг указанного в заголовке соединения (99%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 410,9 (M+H).

Способ получения 321

Метил-3-[2-[*tert*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-5-фтор-4-нитро-бензоат



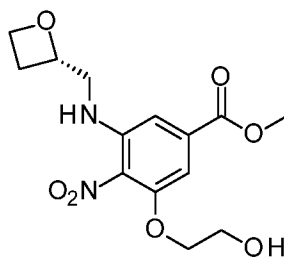
15

К имеющему температуру 0 °С раствору метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоата (2 г, 9,3 ммоль), 2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этанол (2,6 г, 14 ммоль) и трифенилфенилфосфина (3,5 г, 13 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют DIAD (3,8 г, 19 ммоль). Дают подогреться до 20 °С и перемешивают в течение 12 ч. Разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 80 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–20% EtOAc / петролейный эфир с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, *J* = 24 Гц, 1H), 4,25 (т, *J* = 5 Гц, 2H), 3,98 (т, *J* = 5 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

25

Способ получения 322

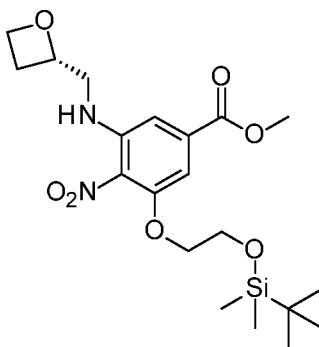
Метил-3-(2-гидроксиэтокси)-4-нитро-5-[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



К раствору метил-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-5-фтор-4-нитро-бензоата (2 г, 4,32 ммоль) в DMSO (200 мл) добавляют TEA (2,5 мл, 18 ммоль) и (S)-оксетан-2-илметанамин (21 г, 8,7 ммоль). Перемешивают при 80 °С в течение 12 ч. Разбавляют водой (200 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–50% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,11 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,24 (т, *j* = 4 Гц, 2H), 3,97–3,93 (м, 5H), 3,50 (т, *j* = 4 Гц, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,58 (м, 1H).

#### Способ получения 323

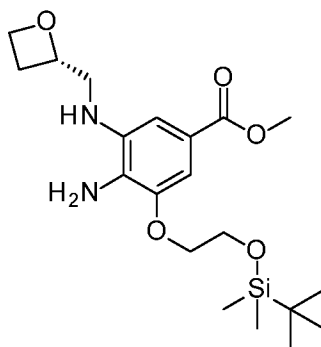
Метил-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-4-нитро-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



К раствору метил-3-(2-гидроксиэтоксид)-4-нитро-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (320 мг, 0,78 ммоль) в DCM (10 мл) добавляют *трет*-бутилдиметилхлорсилан (200 мг, 1,29 ммоль) и имидазол (130 мг, 1,90 ммоль). Смесь перемешивают при 20 °С в течение 2 ч. Разбавляют водой (20 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–20% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 93%). ЭР/МС (*m/z*): 441,1 (M+H).

#### Способ получения 324

Метил-4-амино-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат

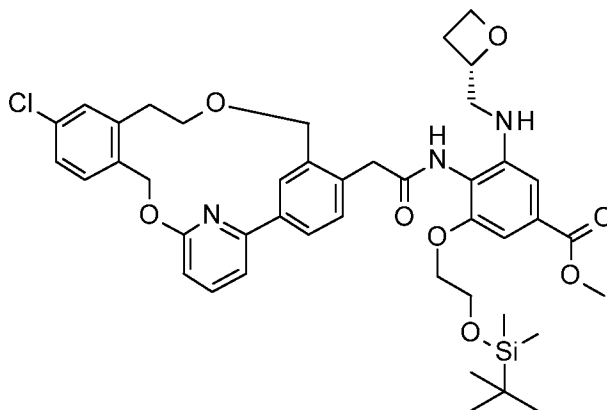


К раствору метил-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (670 мг, 1,22 ммоль) в EtOAc (100 мл), добавляют Pd/C (300 мг, 10 масс.%). Продувают газообразным водородом три раза и перемешивают при 20 °С в течение одного часа при  
5 подключенном баллоне с водородом. Фильтруют смесь и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0–10% MeOH/DCM с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, 95%). ЭР/МС (*m/z*): 411,4 (M+H).

10

Способ получения 325

Метил-(*S*)-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



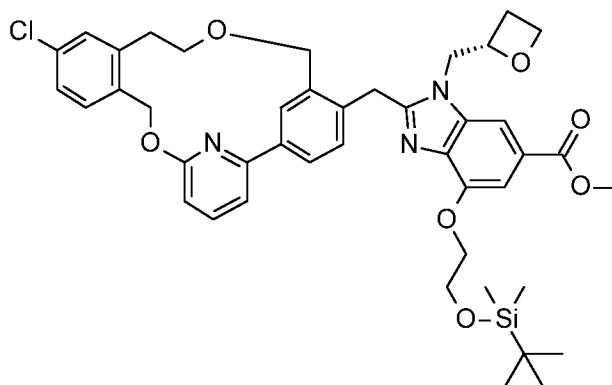
15

К раствору 2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (80 мг, 0,20 ммоль) и метил-4-амино-3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (87 мг, 0,21 ммоль) в DMF (3 мл), добавляют DIEA (0,07 мл, 0,4 ммоль), а затем NATU (124 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивают при 20 °С в течение 2 ч, затем разбавляют водой (20 мл) с образованием твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 84%). ЭР/МС *m/z* (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) 802,4/804,4  
20 [M+H].

25

Способ получения 326

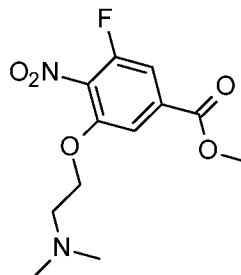
Метил-(*S*)-4-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксизтокси]-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Нагревают раствор метил-(S)-3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-(2-(54-хлор-3,8-  
диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-14-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-  
илметил)амино)бензоата (132 мг, 0,165 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) до 80 °С в течение 1,5 ч, затем  
5 охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют при пониженном давлении. Остаток  
очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 50 до  
100% EtOAc/толуол, а затем от 2 до 5% MeOH/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения  
(62 мг, 48%). Продукт элюировался на 1,8 мин посредством ЖХ-ЭР/МС, но не ионизировался. Условия  
ЖХМС-анализа: 2 × 50 Xbridge C18 3,5 мкм при 50 °С, 5–95% ACN в 10 мМ водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (pH  
10 9) в течение 1,5 мин, затем 95% ACN в течение 0,5 мин.

Способ получения 327

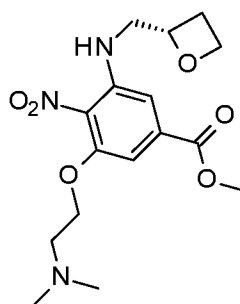
Метил-3-[2-(диметиламино)этокси]-5-фтор-4-нитро-бензоат



15 К раствору метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоата (2 г, 9,30 ммоль) в ТГФ (20 мл), добавляют  
N,N-диметиламиноламин (994 мг, 11,15 ммоль), трифенилфосфин (2,92 г, 11,15 ммоль) и DIAD (2,25 г,  
11,15 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 18 ч.  
Реакционную смесь фильтруют и концентрируют жидкости фильтрата при пониженном давлении. Остаток  
20 очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от  
0 до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (690 мг,  
26%). ЭР/МС *m/z* 287 (M+H).

Способ получения 328

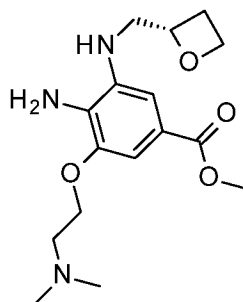
Метил-3-[2-(диметиламино)этокси]-4-нитро-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



- К раствору метил-3-[2-(диметиламино)этоксид]-5-фтор-4-нитро-бензоата (690 мг, 2,41 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляют (2S)-оксетан-2-ил-метанамин (420 мг, 4,8 ммоль) и TEA (1,46 г, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl (2 × 50 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,03 г, 72%). ЭР/МС *m/z* 354 (M+H).

Способ получения 329

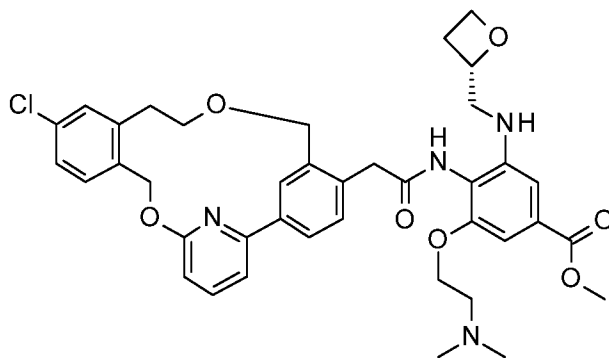
Метил-4-амино-3-[2-(диметиламино)этоксид]-5-[[2-(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



- К раствору метил-3-[2-(диметиламино)этоксид]-4-нитро-5-[[2-(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (1,03 г, 1,75 ммоль) в EtOAc (100 мл), добавляют 10% Pd/C (200 мг, 0,18 ммоль). Перемешивают смесь в атмосфере газообразного водорода (14,5 фунта/кв. дюйм) при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем фильтруют через диатомитовую землю и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (102 мг, 17%). [колонка: Welch Xtimate C18 75 × 40 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O с NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; подвижная фаза В: ACN; градиент: В от 22% до 52%]. ЭР/МС *m/z* 324 (M+H).

Способ получения 330

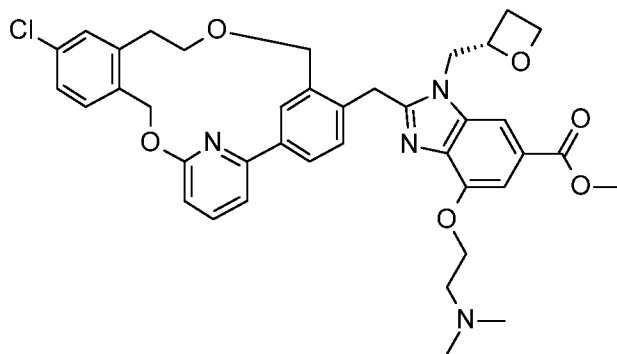
- Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-(2-(диметиламино)этоксид)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



К раствору 2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (75 мг, 0,18 ммоль) и метил-4-амино-3-[2-(диметиламино)этоксид]-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (60 мг, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл), добавляют HATU (115 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,5 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Реакцию гасят водой и фильтруют выпавшее в осадок белое твердое вещество. Жидкости фильтрата концентрируют и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, сушат органические фракции над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением твердого остатка. Объединяют первое белое твердое вещество с остатком, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (173 мг, 132%). ЭР/МС *m/z* 715 (M+H).

#### Способ получения 331

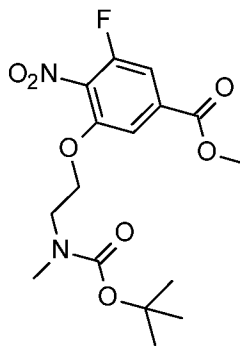
Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Нагревают смесь метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-3-(2-(диметиламино)этоксид)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (130 мг; 0,18 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) при 55 °С в течение 21 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования во флеш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (89 мг, 70%). ЭР/МС *m/z* 697 (M+H).

#### Способ получения 332

Метил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этоксид]-5-фтор-4-нитро-бензоат

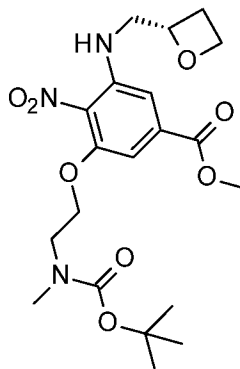


К раствору метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитро-бензоата (2 г, 9,30 ммоль) и *трет*-бутил-(2-гидроксиэтил)метил-карбамата (3,43 г, 18,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют трифенилфосфин (3,7 г, 14 ммоль) и DIAD (2,82 г, 13,9 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Концентрируют смесь при пониженном давлении и остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,3 г, 66%). ЭР/МС (*m/z*): 373 (M+H).

10

Способ получения 333

Метил-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



15

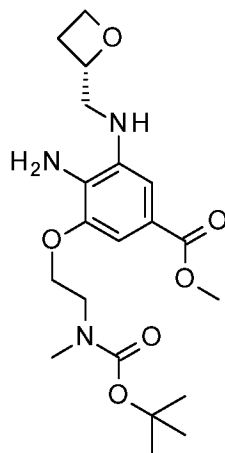
К раствору метил-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-5-фтор-4-нитро-бензоата (1 г, 2,68 ммоль) в DMSO (60 мл) добавляют а,6% масс./масс. раствор *(2S)*-оксетан-2-ил-метанамин в EtOH (13,0 г, 5,4 ммоль) и TEA (1,6 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl (3 × 100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (750 мг, 62%). ЭР/МС (*m/z*): 440 (M+H-Вос).

20

Способ получения 334

25

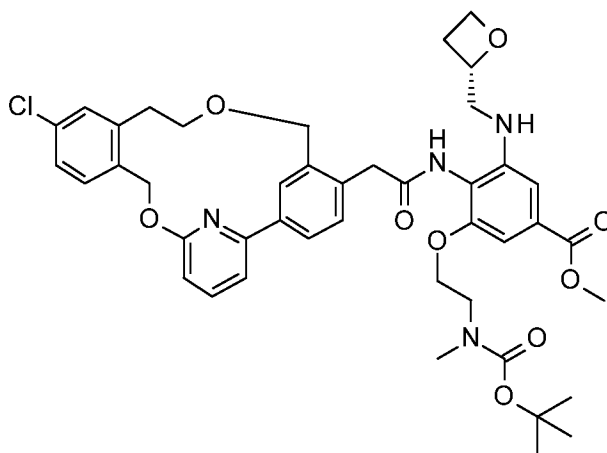
Метил-4-амино-3-[2-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат



К раствору метил-3-[2-[*tert*-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-4-нитро-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (700 мг, 1,59 ммоль) в EtOAc (50 мл), добавляют 10% Pd/C (200 мг, 0,18 ммоль). Перемешивают смесь в атмосфере газообразного водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через диатомитовую землю и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (536 мг, 82%). ЭР/МС (*m/z*): 410 (M+H).

Способ получения 335

10 Метил-(*S*)-3-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этокси)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетидамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

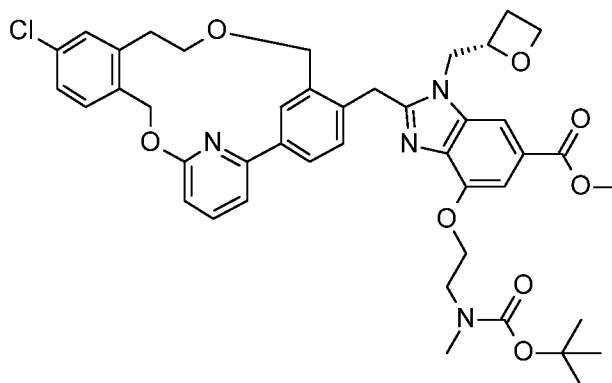


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (80 мг, 0,19 ммоль) и метил-4-амино-3-[2-[*tert*-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-5-[[*(2S)*-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (82 мг, 0,19 ммоль) в DMF (2 мл), добавляют HATU (130 мг, 0,33 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 0,62 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 ч, затем гасят водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Сушат органическую часть над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (155 мг, 80%), которое используют в способе получения 336 без дополнительной очистки. ЭР/МС (*m/z*): 801 (M+H).

Способ получения 336



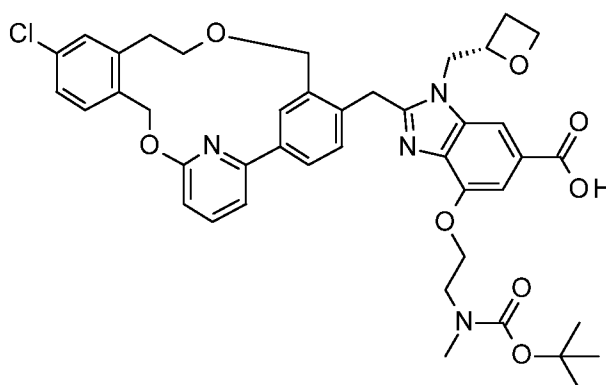
Метил-(S)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этокси)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



5 Нагревают смесь метил-(S)-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этокси)-4-(2-(5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиамидо)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 335, 155 мг, 0,19 ммоль) в уксусной кислоте (1,5 мл) и 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) при 55 °С в течение 18 ч. Охлаждают реакционную смесь до температуры окружающей среды и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством элюирования в  
10 хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, 99%). ЭР/МС (*m/z*): 783 (M+H).

Способ получения 337

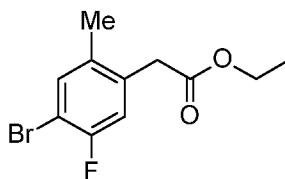
15 (S)-4-(2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)этокси)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К дегазированной при помощи азота смеси метил-(S)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этокси)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (150 мг, 0,19 ммоль) в ACN (2 мл), 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (86 мг, 0,60 ммоль) и смесь нагревают до 55 °С в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента от 10 до 90% ACN в воде (к  
25 обоим растворителям добавляют 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (64 мг, 43%). ЭР/МС (*m/z*): 769 (M+H).

Способ получения 338

Этил-2-(4-бром-5-фтор-2-метил-фенил)ацетат

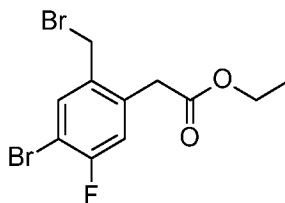


- 5 К раствору 1-бром-2-фтор-4-йод-5-метил-бензола (11 г, 34 ммоль) и хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XantPhos-Pd-G2, 3,5 мг, 3,4 ммоль) в ТГФ (45 мл), добавляют (2-этокси-2-оксоэтил)цинка(II) бромид (0,50 М в ТГФ, 110 мл, 60 ммоль) при комн. темп. и перемешивают смесь при 65 °С в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакцию гасят добавлением 1N HCl (100 мл), затем проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc (3 × 100 мл).
- 10 Органические слои объединяют и промывают водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (9,73 г, 98%) в виде бледно-желтого масла. ЭР/МС m/z 274,8 (M+H)

15

Способ получения 339

Этил-2-[4-бром-2-(бромметил)-5-фтор-фенил]ацетат

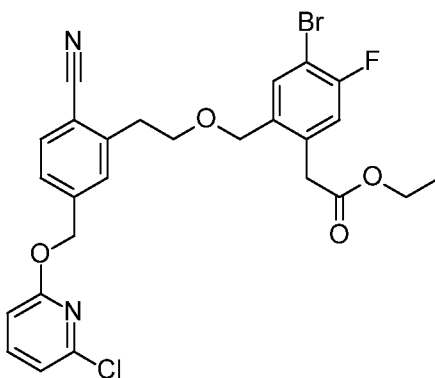


- 20 Готовили раствор этил-2-(4-бром-5-фтор-2-метил-фенил)ацетата (5,9 г, 21 ммоль) и N-бромсукцинимид (3,6 г, 20 ммоль) в ACN (110 мл). Прокачивают раствор через фотохимический реактор состоящий из спиральной реакционной трубки из PFA (1/8" внешний диаметр, 53 мл объем), размещенной вокруг белой лампы 4100К (42 Вт, эквивалент 150 Вт), со скоростью протока 1,3 мл/ мин и с поддержанием температуры системы между 30 и 40 °С. После завершения через реактор с той же скоростью прокачивают ACN (100 мл). Разбавляют выходную смесь водой (500 мл) и гептаном (200 мл). Проводят экстракцию водного слоя с помощью гептана (200 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным
- 25 водным раствором тиосульфата натрия (2 × 100 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc в гексанах с получением 7,0 г указанного в заголовке соединения (выход 92% выход, чистота 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (д, J = 7 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 9 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,20 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,29 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

30

Способ получения 340

Этил-2-[4-бром-2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетат

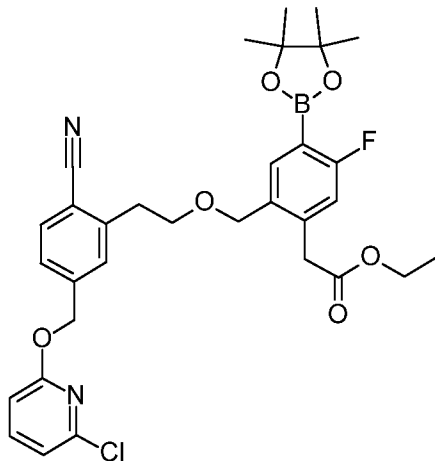


В реакционный сосуд помещают 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-(2-гидроксиэтил)бензонитрил (700 мг, 2,4 ммоль), этил-2-[4-бром-2-(бромметил)-5-фтор-фенил]ацетат (1,3 г, 3,2 ммоль, 88 масс.%), безводный DCM (20 мл) и 2,6-ди-трет-бутилпиридин (835 мкл, 3,61 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °С в атмосфере азота и добавляют трифторметансульфонат серебра (878 мг, 3,38 ммоль). Дают смеси достигнуть комн. темп. и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, концентрируют фильтрат и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 100% DCM в циклогексане с получением указанного в заголовке соединения (369 мг, чистота 67 масс.%, 18%) в виде бесцветного воскообразного твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  561, 563, 565 (M+H).

10

#### Способ получения 341

Этил-2-[2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



15

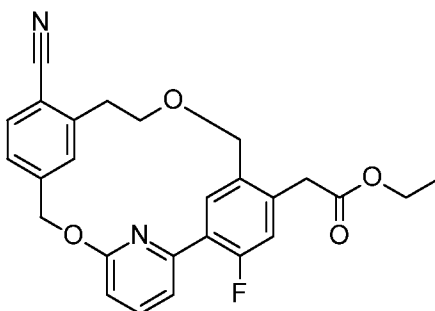
В реакционный сосуд помещают этил-2-[4-бром-2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетат (340 мг, 0,41 ммоль, 67 масс.% чистота), KOAc (140 мг, 1,40 ммоль), бис(пинаколато)дибор (190 мг, 0,73 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (4 мл). Барботируют смесь азотом, добавляют дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (61 мг, 0,081 ммоль) и перемешивают при 90 °С на предварительно нагретой бане в течение 5 ч. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп., добавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc и фильтруют смесь через Celite®. Отделяют водный слой и органический слой промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, чистота 75 масс.%, 84%) в виде желтого воскообразного твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  609 и 611

20

(M+H).

Способ получения 342

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат



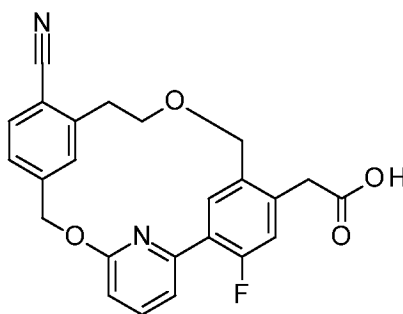
5

В реакционный сосуд помещают этил-2-[2-[2-[5-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-2-циано-фенил]этоксиметил]-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат (190 мг, 0,23 ммоль, 75 масс.% чистота) и ТГФ (7,8 мл). Барботируют смесь азотом, затем добавляют трехосновный фосфат калия (1,0 М в воде, 1,2 мл, 1,2 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 20 мг, 0,025 ммоль). Смесь перемешивают при 70 °С на предварительно нагретой бане в течение 30 мин. Охлаждают реакционную смесь до комн. темп. и добавляют воду и EtOAc. Отделяют водный слой, а органический слой промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, чистота 90 масс.%, 42%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 447 (M+H).

15

Способ получения 343

2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



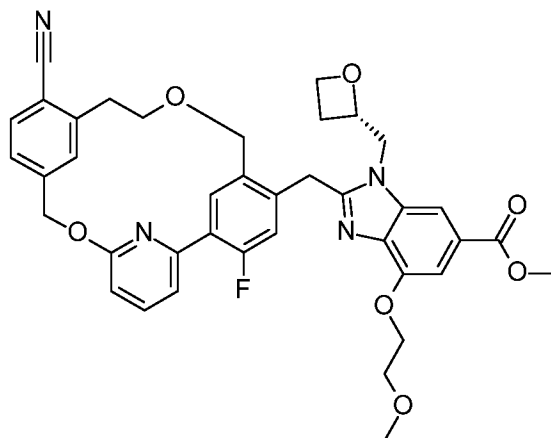
20

1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (62 мг, 0,44 ммоль) добавляют к суспензии этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензолациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (72 мг, 0,145 ммоль, 90 масс.%) в смеси ACN (1,5 мл), ТГФ (500 мкл) и воды (500 мкл). Продувают смесь N<sub>2</sub> и перемешивают при 50 °С в течение 15 мин. Органические растворители удаляют потоком азота. Добавляют EtOAc и водный раствор лимонной кислоты (5%). Отделяют водный слой, а органический слой промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 97%, 91 масс.%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 419 (M+H).

25

Способ получения 344

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

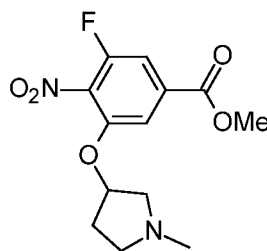


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (65 мг, 0,14 ммоль, 91 масс.%) и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (45 мг, 0,145 ммоль) в безводном DMF (1,4 мл) в атмосфере азота, добавляют NATU (70 мг, 0,18 ммоль) и DIPEA (74 мкл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 3 ч и разбавляют водой и EtOAc. Отделяют водный слой, а органический слой промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и удаляют растворитель. Остаток растворяют в 1,2-дихлорэтане (0,9 мл) и уксусной кислоте (0,9 мл) и нагревают смесь при 60 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении, сушат в вакууме при 35–40 °С и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 25 до 100% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС m/z 693 (M+H).

15

#### Способ получения 345

Метил-3-фтор-5-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-4-нитробензоат

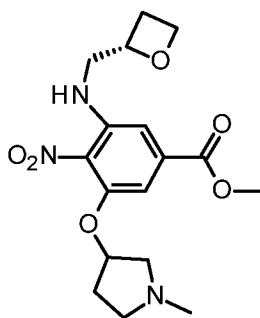


Перемешивают раствор метил-3-фтор-5-гидрокси-4-нитробензоата (2,0 г, 9,3 ммоль), 1-метилпирролидин-3-ола (1,13 г, 11,2 ммоль), трифенилфосфина (2,93 г, 11,2 ммоль) и DIAD (2,26 г, 11,2 ммоль) в ТГФ (80 мл) при комн. темп. в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в DCM с получением 1,03 г указанного в заголовке соединения (37%). ЭР-МС m/z 299 (M+H).

25

#### Способ получения 346

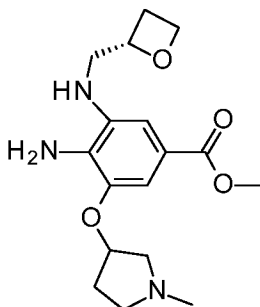
Метил-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-4-нитро-5-(((S)-оксетан-2-ил)метиламино)бензоат



Перемешивают раствор метил-3-фтор-5-(1-метилпирролидин-3-ил)окси)-4-нитробензоата (1,03 г, 3,45 ммоль), [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (20 г, 8,3 ммоль) и ТЕА (2,1 г, 21 ммоль) в DMSO (150 мл) при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и проводят экстракцию с помощью 5 EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (5 × 40 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% MeOH в DCM с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента от 30 до 60% MeCN в водном растворе гидроксида аммония (0,05%) с получением 520 мг указанного в заголовке 10 соединения (41%) в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 366 (M+H).

Способ получения 347

Метил-4-амино-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(((S)-оксетан-2-ил)метил)амино)бензоат

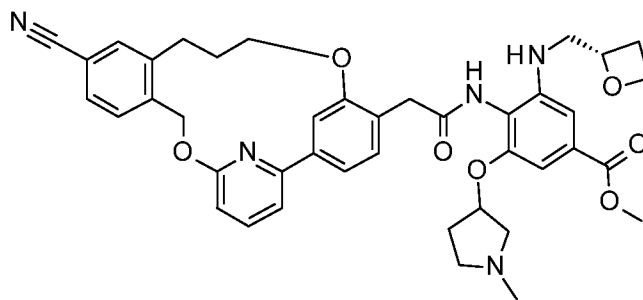


15 Перемешивают раствор метил-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-4-нитро-5-(((S)-оксетан-2-ил)метил)амино)бензоата (500 мг, 1,37 ммоль) и палладия на углеводе (10%, 200 мг, 0,19 ммоль) в EtOAc (100 мл) при комн. темп. в атмосфере газообразного водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением 358 мг указанного в заголовке соединения (78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 336 (M+H).

20

Способ получения 348

Метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(((S)-оксетан-2-ил)метил)амино)бензоат

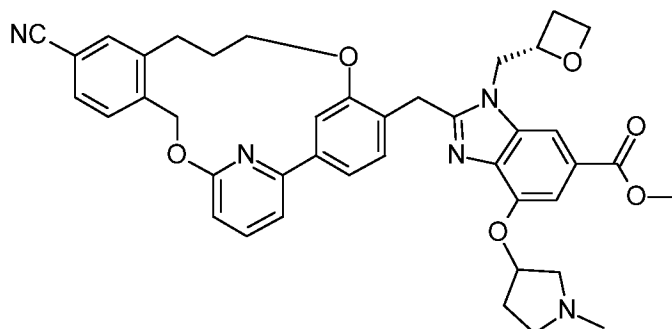


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (75 мг, 0,18 ммоль) и NATU (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (1,8 мл) добавляют метил-4-амино-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(((S)-оксетан-2-ил)метил)амино)бензоат (67 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,45 ммоль). Перемешивают при 20 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляют водой (10 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением 425 мг указанного в заголовке соединения, которое используют без дополнительной очистки в способе получения 349. ЭР-МС *m/z* 718 (M+H).

10

#### Способ получения 349

Метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



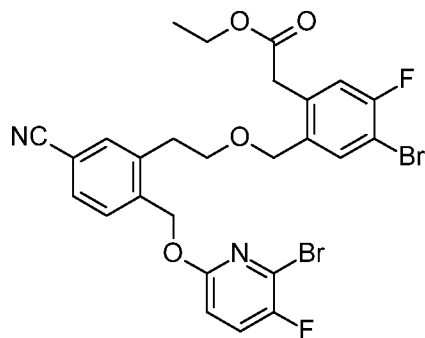
15 Перемешивают раствор метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5-(((S)-оксетан-2-ил)метил)амино)бензоата (способ получения 348, 425 мг, 0,528 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) и уксусной кислоте (4 мл) при 55 °С в течение 12 ч. Разбавляют смесью 1 : 1 толуол : ACN (10 мл) и раствор концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в DCM с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (27%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 700 (M+H).

20

#### Способ получения 350

Этил-2-(4-бром-2-((2-(((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенэтокси)метил)-5-фторфенил)ацетат

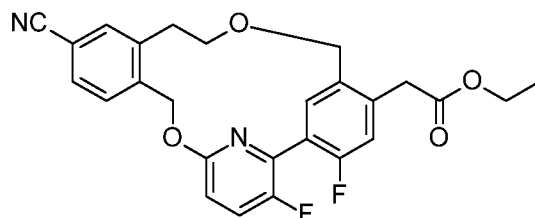
25



К раствору 4-[(6-бром-5-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрила (4 г, 10,59 ммоль), этил-2-[4-бром-2-(бромметил)-5-фтор-фенил]ацетата (8,3 г, 21 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина (4,45 г, 21,2 ммоль) в DCM (60 мл) добавляют трифторметансульфонат серебра (8,3 г, 32 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение ночи, затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (100 мл × 2). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl (60 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 100% DCM в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (2,15 г, 25%) ЭР-МС *m/z* 625 (M+H).

Способ получения 351

Этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

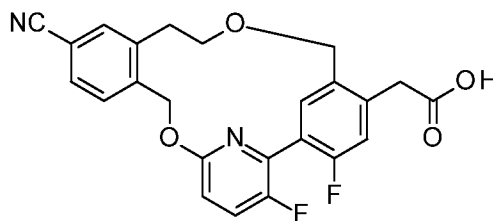


К смеси этил-2-(4-бром-2-((2-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-цианофенэтокси)метил)-5-фторфенил)ацетата (2,15 г, 2,63 ммоль) и фторида цезия (795 мг, 5,18 ммоль,) в 1,4-диоксане (230 мл) в атмосфере азота при комн. темп. добавляют (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (XPhos Pd G3, 450 мг, 0,521 ммоль) и гексаметилидин (1,34 г, 4,05 ммоль). Защищая реакционную смесь от света, нагревают реакционную смесь до 110 °С и перемешивают в течение 15 ч, затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным NaCl (60 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают неочищенный остаток при помощи препаративной ВЭЖХ [колонка: Xtimate C18 150 × 40 мм, 10 мкм; подвижная фаза: градиент от 50 до 90% ACN в воде (с NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (360,1 мг, 29%) ЭР-МС *m/z* 465 (M+H).

Способ получения 352



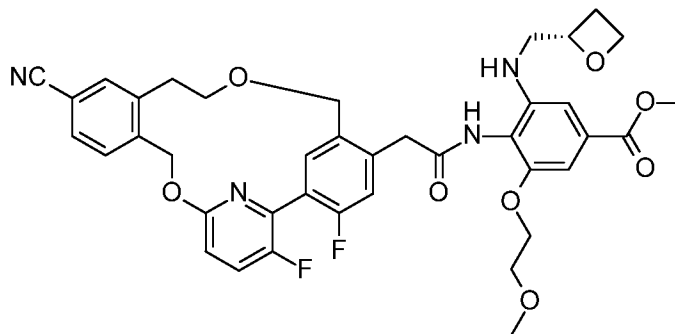
2-(5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



Продувают осторожно азотом раствор этил-2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (345 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (2,47 мл), воде (2,47 мл) и АСН (7,41 мл), и добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (320 мг, 2,25 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывают и продувают азотом. Реакционную смесь нагревают до 45 °С и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч, затем концентрируют реакцию смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (385 мг, 100%) которое используют в способе получения 353 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 437 (M+H).

#### Способ получения 353

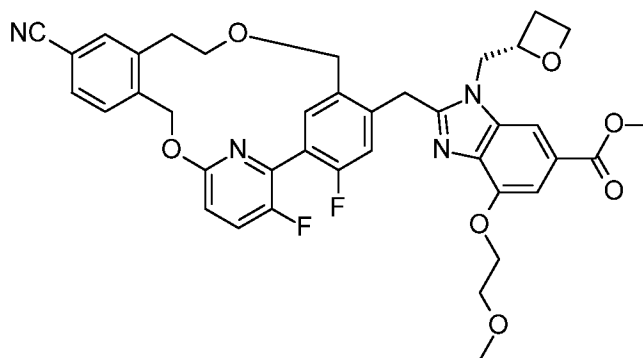
Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетамидо)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (способ получения 352, 250 мг, 0,48 ммоль) и НАТУ (378 мг, 0,97 ммоль) в DMF (6 мл) добавляют метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (260 мг, 0,75 ммоль), затем к смеси добавляют DIPEA (300 мкл, 1,72 ммоль) и перемешивают при 20 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (20 мл × 2). Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,2 г, 100%), которое используют в способе получения 354 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 729 (M+H).

#### Способ получения 354

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

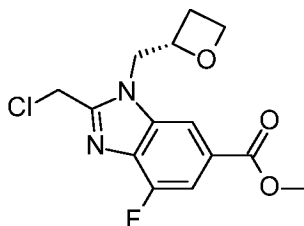


К раствору метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтоксид)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (способ получения 353, 1,2 г, 0,49 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) при комн. темп. в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют уксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь нагревают при 55 °С и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют смесью толуол/АСN 1 : 1 (5 мл), удаляют растворитель при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (270 мг, 35%). ЭР-МС *m/z* 711 (M+H).

10

#### Способ получения 355

Метил-(S)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



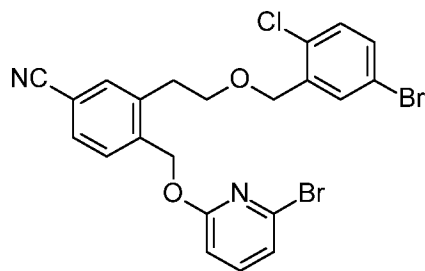
Охлаждают раствор метил-4-амино-3-фтор-5-[[2(S)-оксетан-2-илметил]амино]бензоата (2,0 г, 7,9 ммоль) и TEA (1,1 мл, 7,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (22 мл) до 0 °С и добавляют 2-хлорацетилхлорид (0,63 мл, 7,9 мл). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч. Разбавляют реакционную смесь DCM и промывают водой. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Растворяют полученный остаток в уксусной кислоте (40 мл) и перемешивают при 70 °С в течение 2 ч. Концентрируют неочищенную реакционную смесь и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 4% MeOH в DCM с получением 1,76 г указанного в заголовке соединения (72%) в виде желтого масла. ЭР-МС *m/z* 313 (M+H).

15

20

#### Способ получения 356

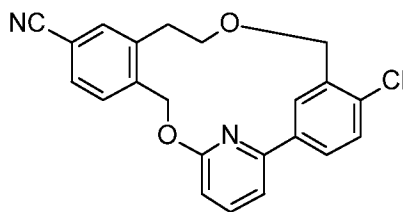
3-(2-((5-Бром-2-хлорбензил)окси)этил)-4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил



Охлаждают раствор 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрила (2,3 г, 6,8 ммоль), 4-бром-2-(бромметил)-1-хлор-бензола (2,7 г, 9,5 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутилпиридина (2,2 мл, 9,7 ммоль) в DCM (36 мл) до 0 °С. Добавляют к реакционной смеси трифторметансульфонат серебра (3,0 г, 11,8 ммоль) и перемешивают при 0 °С в течение 15 мин, а потом перемешивают при комн. темп. в течение 18 ч. Добавляют к реакционной смеси дополнительное количество трифторметансульфоната серебра (0,53 г, 2,1 ммоль) и перемешивают при комн. темп. в течение 22 ч. Фильтруют неочищенную реакционную смесь через Celite®, концентрируют и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% DCM в гептане с получением 2,3 г указанного в заголовке соединения (62%) в виде бесцветного липкого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  535/537/539 (M+H).

Способ получения 357

1<sup>4</sup>-Хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрил

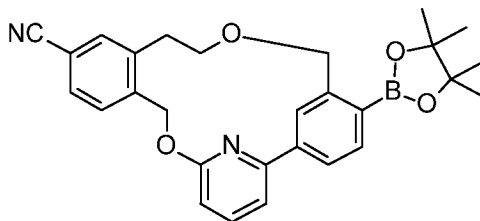


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 216 с использованием 3-(2-((5-бром-2-хлорбензил)окси)этил)-4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила, очищают указанное в заголовке соединение хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 25% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  377 (M+H).

20

Способ получения 358

1<sup>4</sup>-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрил



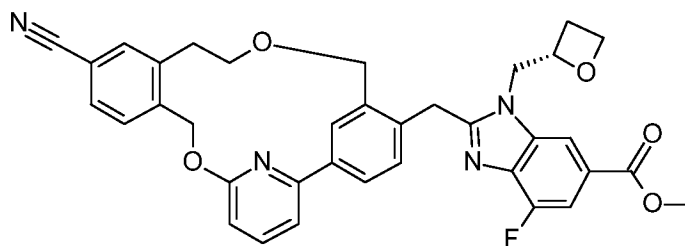
Перемешивают раствор 1<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрила (170 мг, 0,45 ммоль), (S)-1,2-пропандиола (0,2 мл, 3 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-тринизопропилбифенила (XPhos, 44 мг, 0,09 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-

25

триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd Gen 2, 35 мг, 0,045 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,34 г, 1,3 ммоль) и КОАс (0,13 г, 1,3 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (14 мл) при 80 °С в течение 3 ч. Фильтруют и концентрируют реакционный раствор. Остаток растворяют в EtOAc и промывают водой. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением 210 мг указанного в заголовке соединения (99%), которое используют в способе получения 359 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 469 (M+H).

Способ получения 359

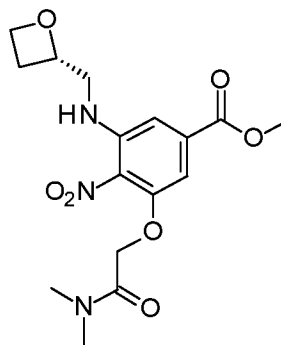
Метил-(S)-2-((5'-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1'-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Перемешивают раствор 1'-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5'-карбонитрила (0,12 г, 0,26 ммоль), метил-(S)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (0,12 г, 0,38 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos, 25 мг, 0,05 ммоль), хлор-2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd Gen 2 20 мг, 0,025 ммоль) и трехосновного фосфата калия (67 мг, 0,31 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) и воде (0,3 мл) при 90 °С в течение 7 ч. Фильтруют реакционный раствор и разбавляют EtOAc, промывают водой, органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (10%) в виде желтого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 619 (M+H).

Способ получения 360

Метил-(S)-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

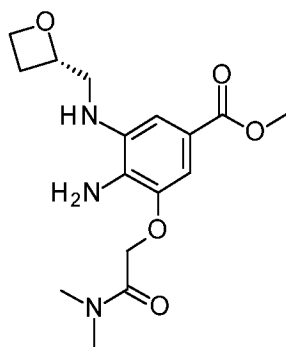


Гидрид натрия в минеральном масле (60 масс.%, 211 мг, 5,28 ммоль) добавляют к раствору 2-гидрокси-N,N-диметилацетамида (730 мг, 7,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С, затем удаляют охлаждающую баню и перемешивают смесь в течение 1 ч. Снова охлаждают смесь до 0 °С и добавляют метил-3-фтор-4-нитро-5-[(2S)-оксетан-2-илметил]амино]бензоат (1 г, 3,52 ммоль). Удаляют охлаждающую баню и

перемешивают смесь в течение 48 ч. Реакцию гасят насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой отделяли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (800 мг, 61%). ЭР-МС *m/z* 368 (M+H).

Способ получения 361

Метил-(S)-4-амино-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

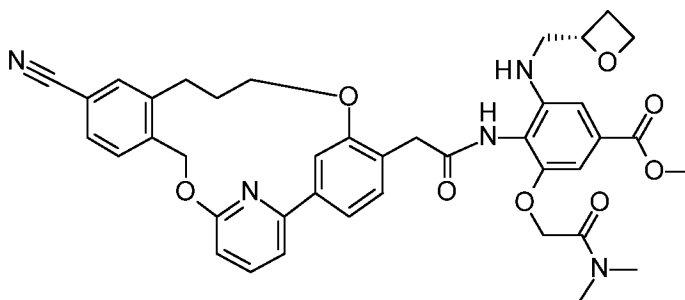


10 Продувают сосуд, содержащий метил-(S)-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (800 мг, 2,13 ммоль), Pd/C (200 мг, 10 масс.%) и EtOAc (60 мл) газообразным водородом три раза. Перемешивают смесь при одной атмосфере H<sub>2</sub> в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Фильтруют смесь и концентрируют при пониженном давлении. Очищают продукт посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в петролейном  
15 эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (636,4 мг, 88%). ЭР-МС *m/z* 338 (M+H).

Способ получения 362

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетиламино)-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

20



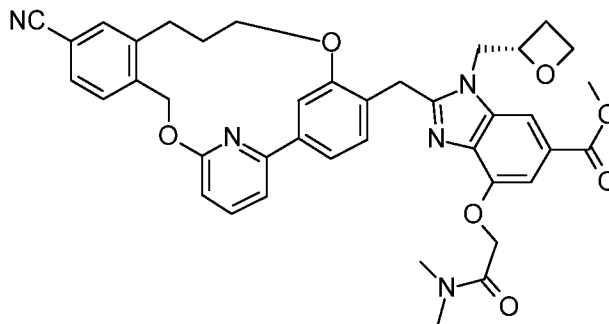
При температуре окружающей среды добавляют 1-пропанфосфоновый ангидрид (раствор 50 масс.% в DCM, 225 мкл, 0,378 ммоль) к раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (75 мг, 0,187 ммоль) и метил-(S)-4-амино-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (69 мг, 0,20 ммоль) в DMF (1 мл) и пиридине (150 мкл, 1,85 ммоль). Перемешивают в течение 20 ч и затем добавляют дополнительное количество 1-пропанфосфонового ангидрида (225 мкл, 0,378 ммоль). После перемешивания в течение еще  
25 23 ч гасят реакцию добавлением воды (2 мл). Перемешивают смесь в течение 10 мин, фильтруют и

собирают твердое вещество, затем сушат твердое вещество при 60 °С в вакууме в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (75,1 мг, 56%). ЭР-МС  $m/z$  720 (M+H).

5

Способ получения 363

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

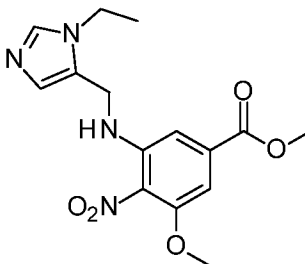


10 Перемешивают раствор метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (75 мг, 0,104 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при 60 °С в течение 20 ч. Удаляют уксусную кислоту в вакууме и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% изопропанола в хлороформе с получением 70 мг указанного в заголовке соединения (чистота 70%, 72%). ЭР-МС  $m/z$  703 (M+H).

15

Способ получения 364

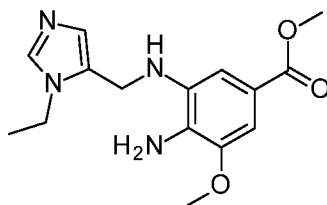
Метил-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]-5-метокси-4-нитро-бензоат



20 TEA (2,2 мл, 16 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору метил-3-фтор-5-метокси-4-нитро-бензоата (900 мг, 3,93 ммоль) и (1-этил-1H-имидазол-5-ил)метиламина дигидрохлорида (900 мг, 4,32 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 16 ч. Дают смеси охладиться до температуры окружающей среды и выливают в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Проводят экстракцию смеси с помощью DCM (3 × 100 мл) и промывают насыщенным водным NaCl (3 × 50 мл). Сушат органическую часть над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством  
25 флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 61%) в виде желтого масла. ЭР-МС  $m/z$  335 (M+H).

Способ получения 365

Метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-5-метоксибензоат

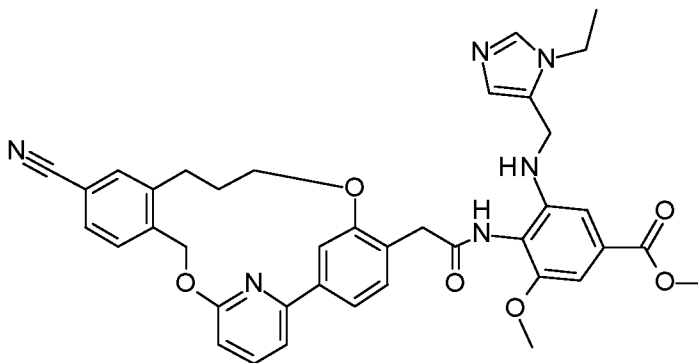


Добавляют железо (801 мг, 14,34 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (768 мг, 14,4 ммоль) к раствору метил-3-[(3-этил-имидазол-4-ил)метиламино]-5-метокси-4-нитро-бензоата (960 мг, 2,87 ммоль) в MeOH (30 мл) и воде (10 мл). Перемешивают при 80 °С в течение 2 ч, охлаждают до температуры окружающей среды, затем фильтруют через слой Celite® и промывают слой MeOH (30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают посредством флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 15% MeOH в EtOAc. Повторно очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (504 мг, 55%). ЭР-МС *m/z* 305 (M+H).

10

#### Способ получения 366

Метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-5-метоксибензоат

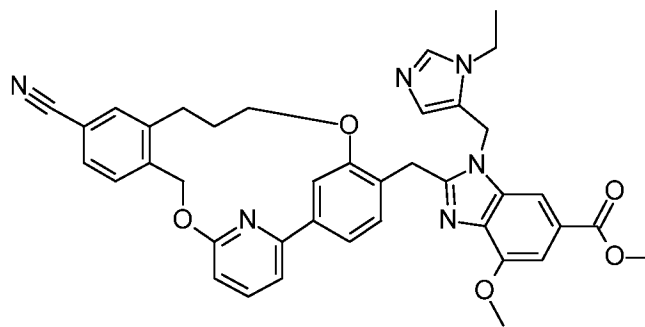


15 При температуре окружающей среды добавляют 1-пропанфосфоновый ангидрид (раствор 50 масс.% в DMF, 170 мкл, 0,28 ммоль) к раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (76 мг, 0,1898 ммоль) и метил-4-амино-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-5-метоксибензоата (63 мг, 0,207 ммоль) в DMF (600 мкл) и пиридине (400 мкл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комн. темп. в течение 72 ч, затем разбавляют EtOAc (100 мл), промывают органические фракции насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), фильтруют через Celite® и трижды проводят экстракцию фильтрата с помощью дополнительного количества EtOAc. Органические вещества объединяют, дважды промывают насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (136 мг) которое используют в способе получения 367 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 688 (M+H).

25

#### Способ получения 367

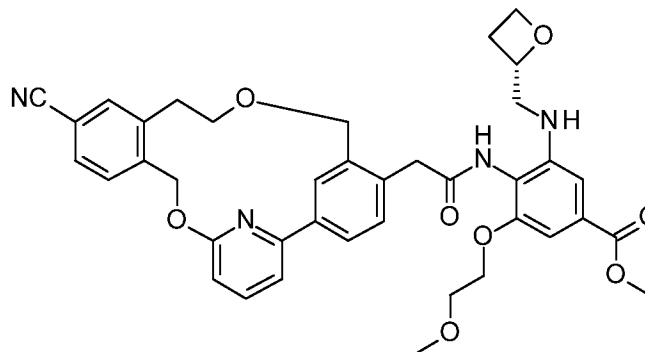
Метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 102 с использованием метил-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-5-метоксибензоата (способ получения 366) в смеси 1 : 1 уксусная кислота : 1,2-дихлорэтан в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 70 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комн. темп. и концентрируют в вакууме. Добавляют смесь 1 : 1 EtOAc/толуол и концентрируют для удаления остаточной уксусной кислоты (дважды). Сушат полученное желтое твердое вещество в вакууме в течение 2 ч. Очищают твердое вещество посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 90 до 100% EtOAc в DCM, затем MeOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества почти белого цвета которое используют в примере 63 без дополнительной очистки. ЭР-МС *m/z* 670 (M+H).

#### Способ получения 368

Метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

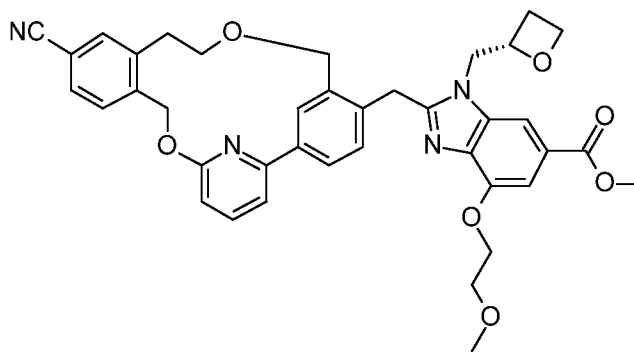


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил) уксусной кислоты (44 мг, 0,103 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляют метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (32 мг, 0,103 ммоль), NATU (59 мг, 0,155 ммоль) и DIPEA (0,055 мл, 0,32 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2 ч, затем разбавляют водой (10 мл) и проводят экстракцию с помощью EtOAc (4 × 5 мл). Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (80 мг, чистота 80%, выход 88%). ЭР-МС *m/z* 693 (M+H).

#### Способ получения 369

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



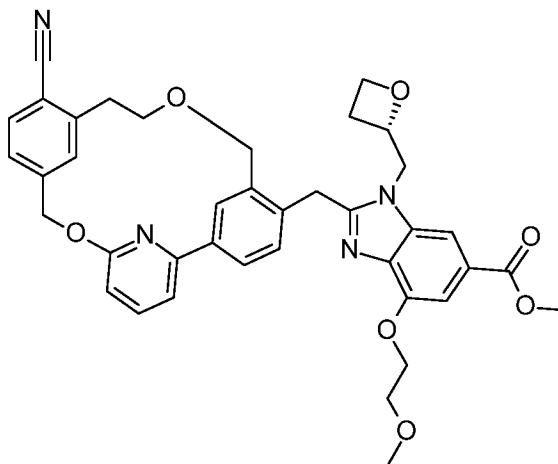


Нагревают раствор метил-(S)-4-(2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетида)-3-(2-метоксиэтокси)-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (80 мг, 80% чистота, 0,092 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,7 мл) и уксусной кислоте (0,7 мл) при 58 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 30 до 100% EtOAc в DCM с получением 25 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 675 (M+H).

10

Способ получения 370

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

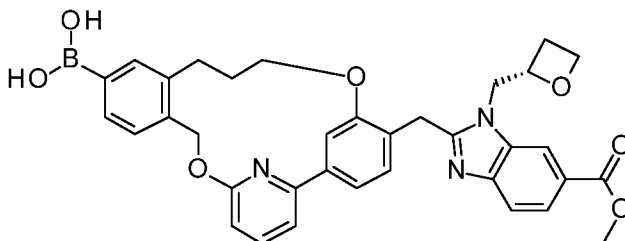


К раствору 2-(5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (60 мг, 0,15 ммоль) и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (47 мг, 0,15) в безводном DMF (1,5 мл) в атмосфере азота добавляют HATU (74 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 2,5 ч, затем добавляют воду и EtOAc. Отделяют водный слой и органический слой промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Нагревают раствор остатка в 1,2-дихлорэтано (0,9 мл) и уксусной кислоте (0,9 мл) в атмосфере азота при 60 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп., концентрируют растворители при пониженном давлении, сушат в вакууме при 35–40 °С и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 25 до 100% EtOAc в DCM в качестве элюирующей системы с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 675 (M+H).

25

Способ получения 371

(S)-(1<sup>4</sup>-((6-(Метоксикарбонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-5<sup>4</sup>-ил)бороновая кислота



5

В реакционный сосуд помещают метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (500 мг, 0,72 ммоль), безводный ТГФ (5 мл) и MeOH (10 мл). Барботируют смесь при помощи N<sub>2</sub> в течение 10 мин, добавляют безводный этиленгликоль (610 мкл, 10,9 ммоль) и DIPEA (315 мкл, 1,82 ммоль). Барботируют смесь N<sub>2</sub> в течение 5 мин, добавляют тетрагидроксидбор (139 мг, 1,47 ммоль), трициклогексилфосфин (5 мг, 0,018 ммоль) и [(трициклогексилфосфин)-2-(2'-аминобифенил)]палладия(II) метансульфонат [P(Cy<sub>3</sub>)Pd G3, 26 мг, 0,039 ммоль), сосуд герметично закрывают и перемешивают при 50 °С на предварительно нагретой бане в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрируют, затем добавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и перемешивают в течение 5 мин. Твердое вещество отфильтровывают, затем промывают твердое вещество водой, ACN и MeOH с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 90 масс.% чистота, 100%) в виде серого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 620 (M+H).

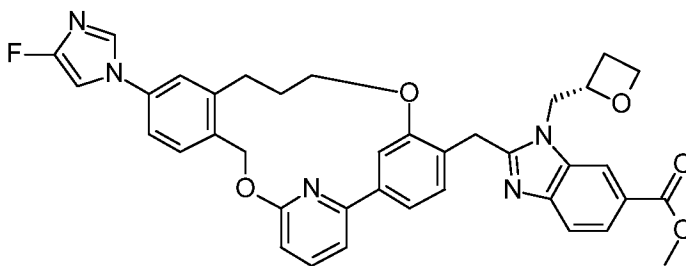
10

15

Способ получения 372

Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-фтор-1Н-имидазол-1-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

20



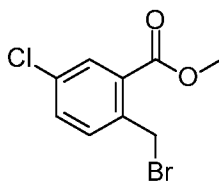
25

30

В реакционный сосуд помещают (S)-(1<sup>4</sup>-((6-(метоксикарбонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-5<sup>4</sup>-ил)бороновую кислоту (21 мг, 0,03 ммоль, 90 масс.% чистота), 4-фтор-1Н-имидазол (14 мг, 0,15 ммоль), меди(II) ацетат (5,8 мг, 0,032 ммоль), MeOH (245 мкл) и пиридин (6 мкл, 0,07 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывают и перемешивают суспензию при 60 °С в течение 10 ч. Добавляют EtOAc и водный раствор аммиака (28%), отделяют органический слой и промывают водным раствором аммиака (28%), воды и насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 100% EtOAc в DCM в качестве элюирующей системы с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 660 (M+H).

Способ получения 373

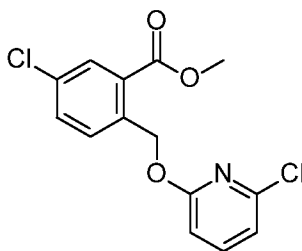
Метил-2-(бромметил)-5-хлорбензоат



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в способе получения 236 с использованием метил-5-хлор-2-метилбензоата. Перемешивают полученный в реакторе материал с водой и водным раствором бисульфита натрия, разделяют слои, затем дважды проводят экстракцию водной фазы с помощью гептана. Органические вещества объединяют, промывают водой (3 ×), насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и затем насыщенным водным NaCl. Сушат органическую часть над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (67,99 г, 87%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400,21 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 2,3, 8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,97 (с, 3H).

Способ получения 374

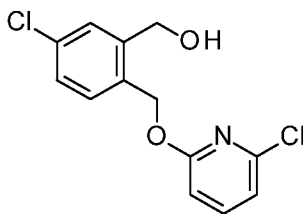
Метил-5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензоат



Раствор метил-2-(бромметил)-5-хлор-бензоата (20,0 г, 67,5 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляют к смеси 6-хлорпиридин-2-ола (10,9 г, 84,1 ммоль) и карбоната серебра (14,9 г, 54,0 ммоль). Нагревают смесь в атмосфере N<sub>2</sub> до 65 °С в течение 48 ч, защищая реакционный сосуд от света с использованием алюминиевой фольги и добавляя дополнительное количество толуола (100 мл). Добавляют в реакционную смесь DCM (200 мл) и фильтруют через слой Celite®, промывают слой при помощи DCM (100 мл). Фильтрат концентрируют до объема 100 мл, отфильтровывают первую часть твердого материала. Промывают твердое вещество смесью 1 : 1 толуол/гептан (50 мл) и гептаном (2 × 50 мл). Добавляют 100 мл гептана к фильтрату и затем отфильтровывают вторую часть твердого материала, промывают, как ранее, смесью 1 : 1 толуол/гептан (50 мл) и гептаном (2 × 50 мл). Фильтрат концентрируют и суспендируют остаток в гептане (200 мл) при 50 °С в течение 30 мин, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Отфильтровывают третью часть твердого материала и промывают твердое вещество гептаном (2 × 50 мл). Объединяют объединили первую, вторую и третью части твердого материала и сушат при пониженном давлении при 50 °С в течение 5,5 ч с получением указанного в заголовке соединения (18,85 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ЭР/МС *m/z* 312, 314 (M+H).

Способ получения 375

[5-Хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]метанол

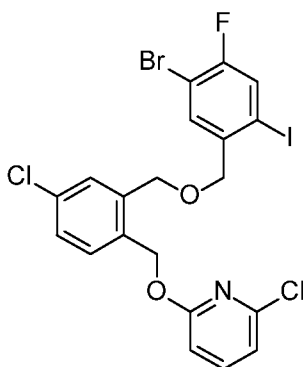


К смеси метил-5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]бензоата (14,78 г, 46,87 ммоль) в ТГФ (75 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют LiBH<sub>4</sub> (2 М в ТГФ, 35 мл, 70 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение 5 мин при температуре окружающей среды, затем добавляют MeOH (2,9 мл, 72 ммоль) порциями в течение 1 ч. Добавляют к смеси EtOAc (5 мл), воду (10 мл), HCl (1 М водный раствор, 100 мл), и МТВЕ (300 мл) и разделяют слои. Слои разделяют, промывают органические вещества водой (50 мл), водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 50 мл) и насыщенным водным NaCl (50 мл). Сушат органическую часть над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (13,54 г, 97%) в виде восковидного твердого вещества. ЭР/МС *m/z* 284, 286 (M+H).

10

Способ получения 376

2-[[2-[(5-Бром-4-фтор-2-йод-фенил)метоксиметил]-4-хлор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридин

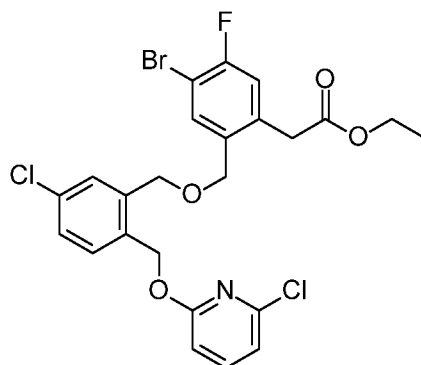


ТГФ (7,5 мл) добавляют к смеси [5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]метанола (0,50 г, 1,7 ммоль) и 1-бром-5-(бромметил)-2-фтор-4-йодбензола (0,89 г, 2,1 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, затем добавляют трет-бутоксид калия (1 М раствор в трет-бутаноле, 2,2 мл, 2,2 ммоль) порциями. Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 30 мин, затем добавляют воду (30 мл) и перемешивают смесь при комн. темп. в течение ночи, получив смесь с липкой нижней фазой. Декантируют супернатант, добавляют воду и декантируют воду. Растворяют остаток в MeOH (55 мл) с нагреванием при 60 °С и добавляют SiliaMetS Triamine (1 г) и продолжают нагревать при 60 °С в течение 3,5 ч. Еще горячую реакционную смесь фильтруют через слой Celite®, промывают слой при помощи горячего MeOH (15 мл) и концентрируют фильтрат. Остаток растворяют в МТВЕ (20 мл), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% EtOAc в циклогексане с получением указанного в заголовке соединения (0,75 г, 68%) в виде бесцветного масла. ЭР/МС *m/z* 595, 597, 599(M+H).

25

Способ получения 377

Этил-2-[4-бром-2-[[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]метоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетат

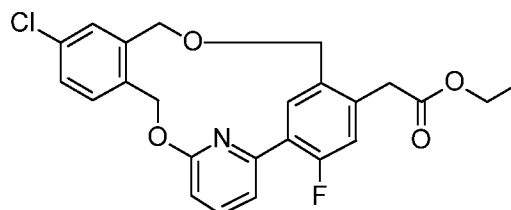


В атмосфере  $N_2$  добавляют бром-(2-этокси-2-оксо-этил)цинк (0,4 М в ТГФ, 3,4 мл, 1,4 ммоль) к смеси 2-[[2-[(5-бром-4-фтор-2-йод-фенил)метоксиметил]-4-хлор-фенил]метокси]-6-хлор-пиридин (0,58 г, 0,91 ммоль) и хлор[(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (Pd-179, Xantphos Pd G2, 45 мг, 0,045 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 60 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь распределяют между водой (15 мл), водным раствором лимонной кислоты (5%, 5 мл) и МТВЕ. Промывают органическую фазу порциями 5 мл воды, водного раствора  $K_2CO_3$  (2М) и насыщенного водного раствора NaCl. Концентрируют органический слой на Celite® и очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 40% EtOAc в циклогексане с получением указанного в заголовке соединения (311 мг, 58%) в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (400,13 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,56–7,52 (м, 2H), 7,46–7,44 (м, 2H), 7,32 (дд,  $J = 2,2, 8,1$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,66 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,11 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,22 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

15

#### Способ получения 378

Этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетат

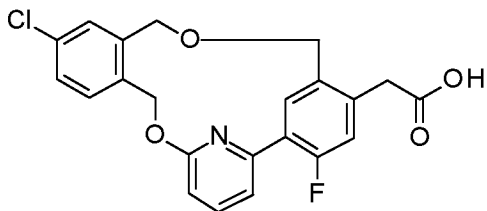


Барботируют  $N_2$  в течение 10 мин смесь этил-2-[4-бром-2-[[5-хлор-2-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]фенил]метоксиметил]-5-фтор-фенил]ацетата (0,59 г, 1,0 ммоль), бис(неопентил гликолято)дибор (0,28 г, 1,2 ммоль) и пивалат калия (0,36 г, 2,5 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл), затем добавляют хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (X-Phos-Pd-G2, 42 мг, 0,052 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 45 °С в течение 1,5 ч, затем при 55 °С в течение 1 ч, затем добавляют дополнительное количество бис(неопентил гликолято)дибора (46 мг, 0,20 ммоль) и продолжают нагревать при 55 °С в течение 45 мин. Добавляют трехосновный фосфат калия (1,0 М раствор в воде, 3 мл, 3,0 ммоль) и продолжают нагревать при 55 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяют между водным раствором  $K_2CO_3$  (2 М, 25 мл) и DCM (100 мл) и слои разделяют. Проводят экстракцию водного слоя с помощью DCM (25 мл), органические слои объединяют и фильтруют через Celite®. Фильтрат концентрируют и остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием DCM. Растирают продукт со смесью DCM (5 мл) и гептана

(20 мл) и сушат твердое вещество в вакууме при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЭР/МС  $m/z$  442, 444 (M+H).

Способ получения 379

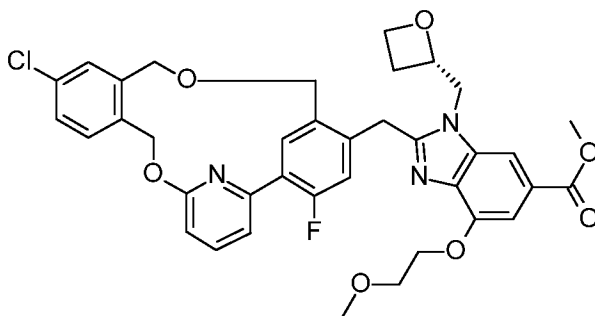
5 2-(5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусная кислота



LiOH (1M водный раствор, 2,1 мл, 2,1 ммоль) добавляют к суспензии этил-2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)ацетата (227 мг, 0,51 ммоль) в смеси ТГФ (7 мл) и MeOH (3,4 мл). Нагревают смесь при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%). Твердое вещество отфильтровывают, промывают его водой и сушат в вакууме при 40 °С с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 90 масс.%, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  414, 416 (M+H).

Способ получения 380

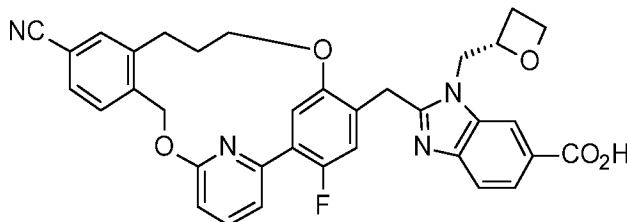
15 Метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



К раствору 2-(5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)уксусной кислоты (246 мг, 0,535 ммоль, 90 масс.%) и метил-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)-5-[[2(S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (183 мг, 0,59 ммоль) в безводном DMF (6 мл) в атмосфере азота, добавляют пиридин (492 мкл, 6,08 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (1,68 M в EtOAc, 800 мкл, 1,34 ммоль). Смесь перемешивают при комн. темп. в течение 30 мин, затем добавляют воду. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, и сушат при 40 °С в течение ночи. Нагревают суспензию твердого вещества в 1,2-дихлорэтане (6,4 мл) и уксусной кислоте (6,4 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют EtOAc и водой и отфильтровывают твердое вещество. Органический слой отделяли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют органический слой при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (291 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  688, 690 (M+H).

Пример 1

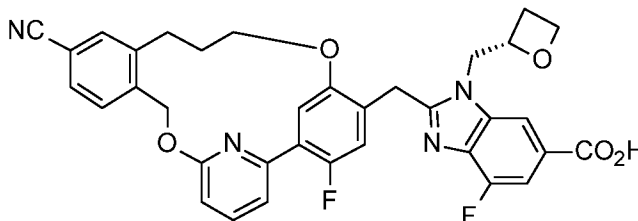
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



5           Перемешивают смесь метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, (200 мг, 0,257 ммоль) и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (300 мг, 2,11 ммоль) в смеси ACN : вода (4,0 мл : 1,0 мл) при 60 °С в течение 5 ч. Доводят уровень pH смеси до 6 при помощи 1,0 М водного раствора соляной кислоты. Всю реакционную смесь очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 40 до 70% ACN в 0,225% водном растворе муравьиной кислоты с получением 33 мг указанного в заголовке соединения (21%). ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

Пример 2

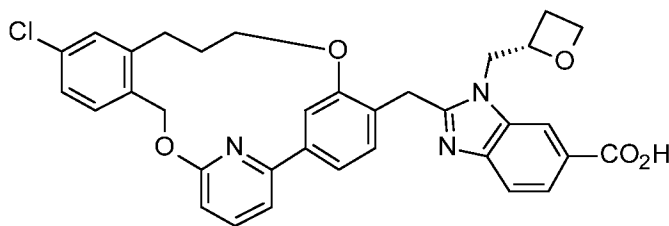
15           (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



20           К раствору метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (0,24 г, 0,38 ммоль) в смеси ACN : вода (5,0 мл : 1,0 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2h-пиримидо[1,2-а]пиримидин (50 мг, 0,40 ммоль). Перемешивают при комн. темп. в течение 15 ч, затем при 60 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют до половины объема и нейтрализуют до pH 7 1 М водным раствором лимонной кислоты. Смесь разбавляют водой (100 мл) и проводят экстракцию с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5 до 100% растворителя В в растворителе А, где растворитель В представляет собой 20% MeOH в EtOAc и растворитель В представляет собой DCM. Дополнительно очищают продукт посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 25 до 40% ACN в 10 mM водном растворе бикарбоната аммония, содержащего 5% MeOH, с получением 40 мг указанного в заголовке соединения (17%). ЭР-МС *m/z* 623 (M+H).

Пример 3

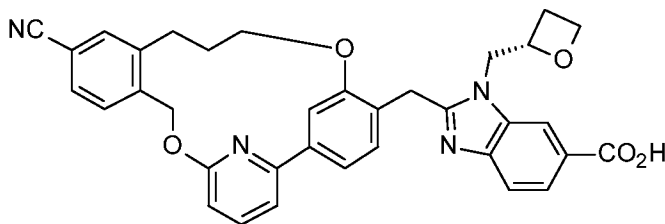
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К смеси метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 0,074 ммоль) в ACN : ТГФ : MeOH (0,80 мл : 0,50 мл : 0,50 мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (1,0 М, 0,75 мл). Смесь перемешивают при 40 °С в течение 6 ч и 55 °С в течение 30 мин. Адсорбируют смесь на Celite® и очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 0 до 100% ACN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония с 5% MeOH с получением 22 мг указанного в заголовке соединения (49%). ЭР-МС *m/z* 596 (M+H).

#### Пример 4

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

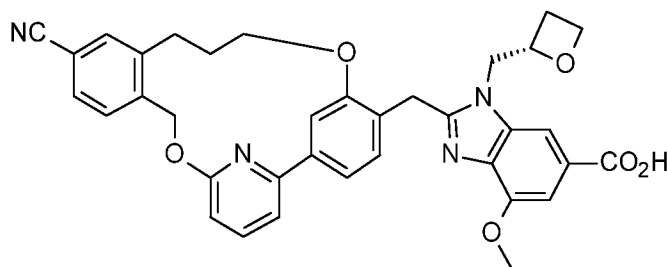


Перемешивают смесь метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, (240 мг, 0,40 ммоль) и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (170 мг, 1,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксан : ACN : вода (5 : 5 : 1, 11 мл) при 60 °С в течение 3 ч, при 25 °С в течение 16 ч, затем при 50 °С в течение 72 ч. Концентрируют смесь до четверти объема и очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 80% ACN в 10 мМ водном растворе бикарбонат аммония, содержащем 5% MeOH с получением 160 мг указанного в заголовке соединения (68%). ЭР-МС *m/z* 587 (M+H).

#### Пример 5

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



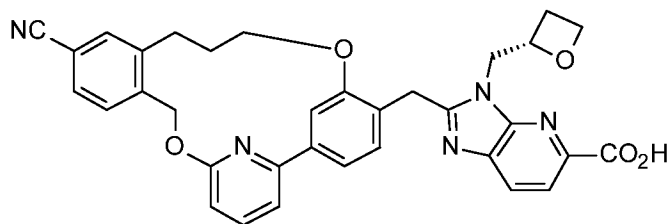


Перемешивают смесь метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (230 мг, 0,28 ммоль) и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (170 мг, 1,20 ммоль) в смеси 1,4-диоксан : АСN : вода (5 : 5 : 1, 11 мл) при 50 °С в течение 16 ч, при 65 °С в течение 4 ч, затем при 50 °С в течение 72 ч. Концентрируют смесь до четверти объема и очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке С18 с использованием градиента от 10 до 80% АСN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония, содержащем 5% MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 72%). ЭР-МС *m/z* 617 (M+H).

10

Пример 6

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



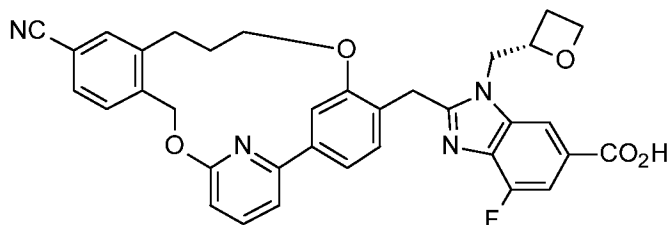
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата. ЭР-МС *m/z* 588 (M+H).

Пример 7

20

(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

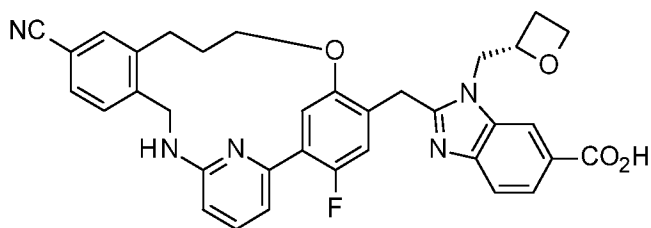


25

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

Пример 8

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

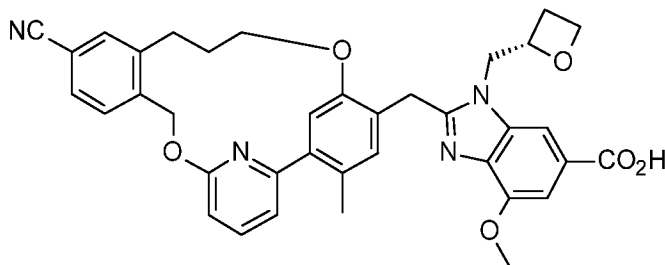


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-9-окса-3-аза-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в смеси АСН : ТГФ : вода (1 : 1 : 0,4). Нагревают смесь при 50 °С в течение 4 ч, охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи 1М раствора лимонной кислоты. Трижды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органические вещества объединяют, промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке С18 с использованием градиента от 35 до 70% АСН в 20 мМ водном растворе бикарбоната аммония с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 604 (M+H).

15

Пример 9

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

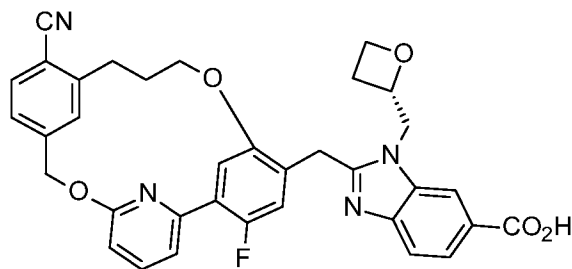


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ЭР-МС *m/z* 631 (M+H).

25

Пример 10

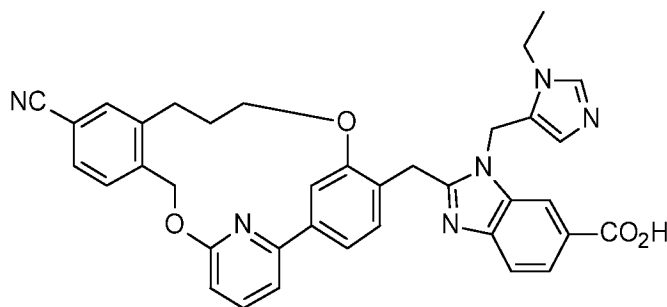
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. Смесь нагревают при 60 °С в атмосфере азота в течение 2 ч, затем охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи лимонной кислоты (5% водный раствор). Твердое вещество фильтруют, затем промывают водой и ACN с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

#### Пример 11

10 2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

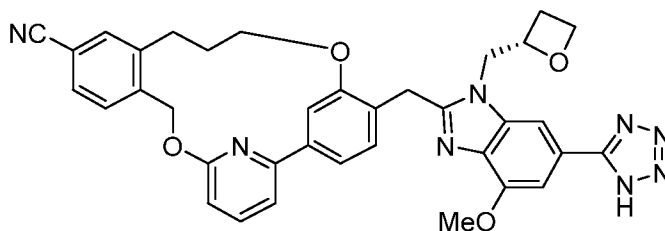


К раствору метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (39,7 мг, 0,06 ммоль) в ACN (0,75 мл), THF (0,19 мл) и воде (0,12 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2h-пиримидо[1,2-а]пиримидин (35 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивают при 45 °С в течение 3 ч. Добавляют дополнительное количество 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2h-пиримидо[1,2-а]пиримидина (7,5 мг, 0,05 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 50 °С в течение 1 ч. Реакцию гасят до уровня pH 6–7 муравьиной кислотой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Разбавляют водой и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 28 до 64% (1 : 1 ACN : MeOH) в смеси 65 мМ водный раствор ацетата аммония : ACN 90 : 10 с получением 11,8 мг указанного в заголовке соединения (30%). ЭР-МС *m/z* 625 (M+H).

25

#### Пример 12

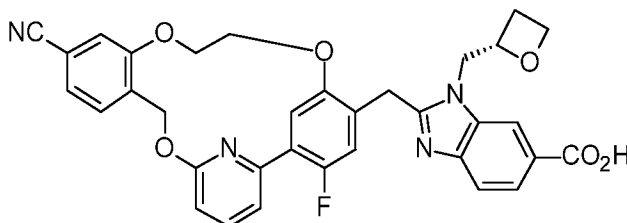
(S)-1<sup>4</sup>-((4-Метокси-1-(оксетан-2-илметил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрил



Перемешивают (S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)-N-(2-метокси-6-((оксетан-2-илметил)амино)-4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)ацетамид (56 мг, 0,05 ммоль) в уксусной кислоте (1,0 мл) при 65 °С в течение 12 ч. Раствор концентрируют и азеотропируют при помощи 5 АСN. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке С18 с использованием градиента от 41 до 83% 1 : 1 АСN : MeOH в 25 мМ водном растворе карбоната аммония с получением 9,4 мг указанного в заголовке соединения (28%). ЭР-МС *m/z* 641 (M+H).

### Пример 13

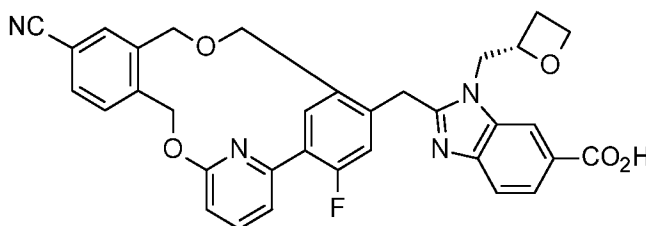
10 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6,9-триокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, 15 перемешивая реакцию смесь при 45 °С в течение 2 ч. После завершения гасят реакцию муравьиной кислотой до уровня pH 7 и разбавляют неочищенную смесь водой. Трехжды проводят экстракцию смеси с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством флеш-хроматографии на силикагеле с 20 использованием градиента от 0 до 40% 9 : 1 DCM : MeOH, содержащий 1% муравьиной кислоты в DCM, с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 607 (M+H).

### Пример 14

25 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



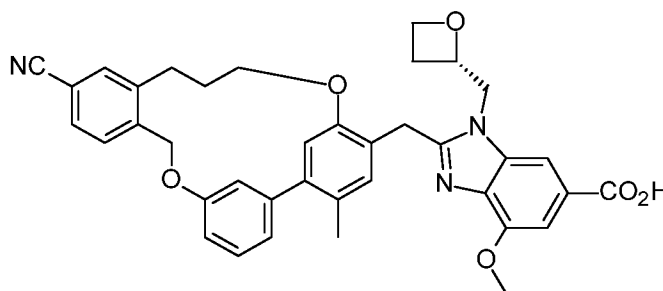
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано для примера 2 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-

дибензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, перемешивая реакционную смесь при 45 °С в течение 19 ч, затем добавляют 1,4-диоксан и перемешивают при 45 °С в течение 23 ч. Реакцию гасят до уровня pH 6–7 муравьиной кислотой и проводят экстракцию с помощью EtOAc, а затем смесью 3 : 1 хлороформ:2-пропанол. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 30 до 73% 1 : 1 ACN : MeOH в 25 mM водном растворе карбоната аммония с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 591 (M+H).

10

#### Пример 15

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



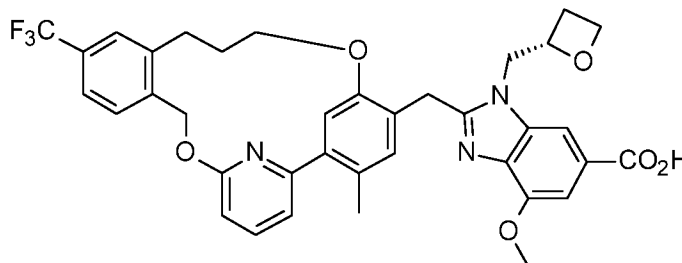
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 4 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-1,2(1,3),5(1,2)-трибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. После завершения реакционную смесь концентрируют до четверти объема, нейтрализуют раствором лимонной кислоты и очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 в 80% ACN в 10 mM водном растворе бикарбоната аммония, содержащем 5% MeOH, с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 630 (M+H).

20

#### Пример 16

(S)-4-Метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-дибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



25

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1, с использованием метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-дибензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, с использованием смеси диоксан : ACN : вода (6 : 6 : 1) в качестве растворителя, и перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь

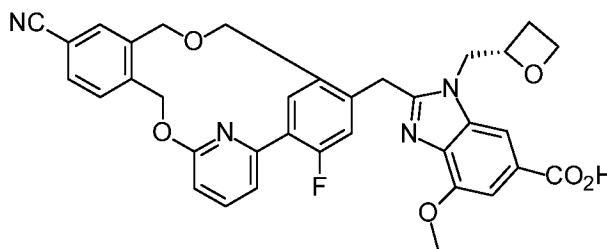
30

нейтрализуют лимонной кислотой и концентрируют. Остаток разбавляют EtOAc и промывают водой и насыщенным водным NaCl. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 80% (20% MeOH в EtOAc) в DCM с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС  $m/z$  674 (M+H).

5

Пример 17

(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



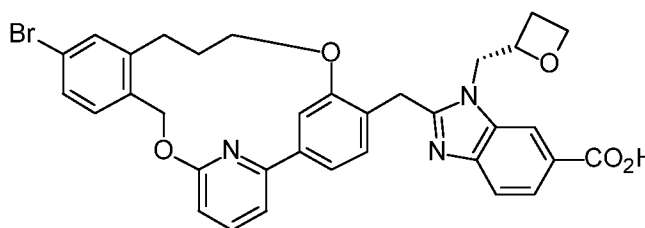
10

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 2 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. Реакционную смесь перемешивают при 45 °C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., фильтруют и выпаривают фильтрат. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента от 30 до 73% растворителя В в растворителе А (растворитель А = [65 мМ NH<sub>4</sub>OAc + ACN (90 : 10)]; растворитель В = ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  621 (M+H).

15

Пример 18

20 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



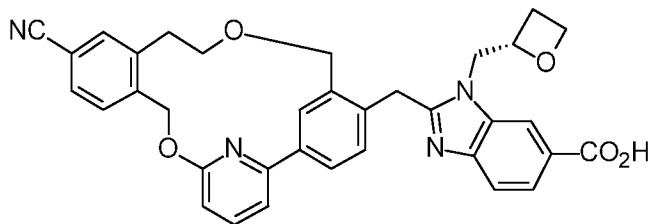
25

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 3 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата и с использованием смеси 2 : 1 ТГФ : MeOH в качестве растворителя. Перемешивают при 65 °C в течение 1,5 ч и добавляют 1 М водный раствор KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>. Разбавляют реакционную смесь в 2,5 раза водой и оставляют охлаждаться при перемешивании в течение 45 мин. Твердое вещество собирают фильтрацией и промывают смесью 1 : 3 MeOH : вода, а затем водой. Осадок на фильтре сушат при пониженном давлении при 50 °C в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  640 и 642 (M+H).

30

Пример 19

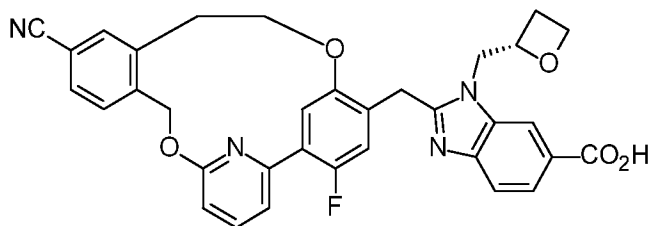
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



5 Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в смеси 3 : 1 : 1 ACN : ТГФ : вода. Смесь нагревают при 55 °С в течение 3 ч, охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи 5% водного раствора лимонной кислоты до уровня pH 4–5 с выпадением в осадок белого твердого вещества. Твердое вещество фильтруют,  
10 промывают водой (3 раза) и ACN и сушат в вакууме при 45 °С в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 587 (M+H).

Пример 20

15 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

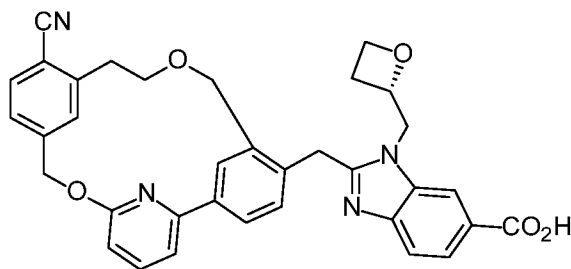


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в смеси  
20 3 : 1 : 1 ACN : 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя. Реакционную смесь нагревают до 60 °С в течение 3 ч, затем охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи раствора лимонной кислоты (5% в воде). Разбавляют EtOAc, фазы разделяют и дважды проводят экстракцию водной фазы с помощью EtOAc. Органические фазы объединяют, промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушат над  
25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищали остаток посредством СФХ [колонка: Chiralpak 20 × 250 мм, 5 мкм; изократическая подвижная фаза: 35% CO<sub>2</sub> в (MeOH + 0,5% диметилэтиламин) при 100 бар, скорость потока 65 мл/ мин] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 591 (M+H).

30

Пример 21

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

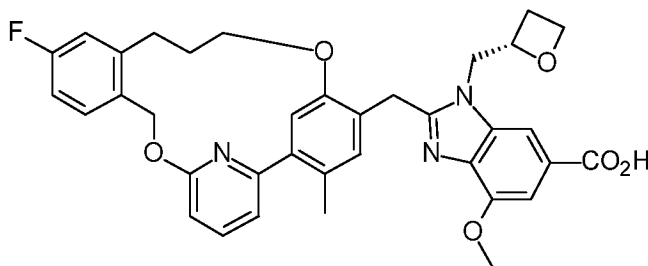


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (90 мг, 0,14 ммоль) в смеси 3 : 1 : 1 ACN : 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя. Реакционную смесь нагревают до 60 °С в течение 1 ч, охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи водного раствора лимонной кислоты (5%). Фильтруют твердое вещество и промывают водой и затем ACN с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 587 (M+H).

10

Пример 22

(S)-4-Метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

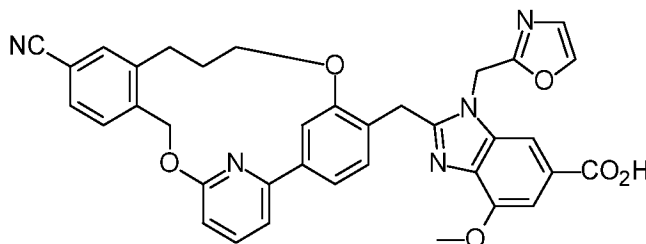


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 4 с использованием метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-(фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, перемешивая реакционную смесь при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, нейтрализуют водным раствором лимонной кислоты и очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 80% ACN в 10 mM водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, содержащем 5% MeOH. ЭР-МС *m/z* 624 (M+H).

20

Пример 23

2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



25

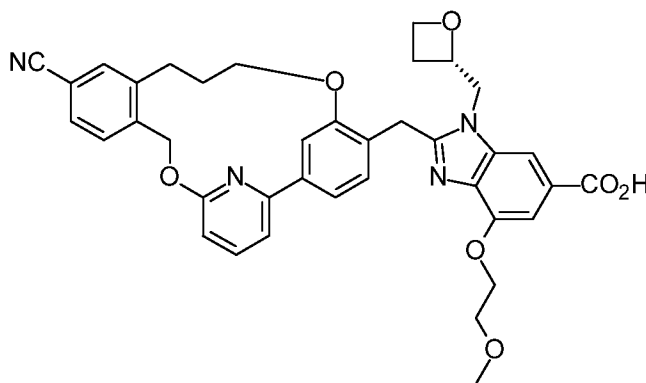
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с



использованием этил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, перемешивая  
реакционную смесь при 65 °С в течение 72 ч. Концентрируют смесь до четверти объема и доводят до уровня  
рН 5 с использованием муравьиной кислоты. Полученный преципитат собирают и очищают посредством  
5 элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до  
80% АСN в 10 мМ водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, содержащем 5% MeOH, с получением указанного в заголовке  
соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 628 (M+H).

Пример 24

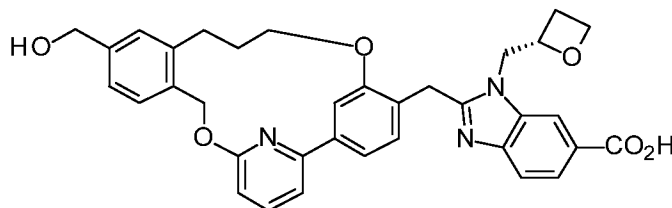
10 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-  
метоксизтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 1 с  
использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-  
15 ил)метил)-4-(2-метоксизтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, с  
использованием смеси 5 : 5 : 1 1,4-диоксан : АСN : вода в качестве растворителя и перемешивая  
реакционную смесь при 45 °С в течение 16 ч. Концентрируют смесь до четверти объема и доводят до уровня  
рН 5 с использованием муравьиной кислоты. Смесь разбавляют водой и проводят экстракцию органических  
веществ с помощью смеси хлороформ/изопропанол (3 : 1). Органические вещества сушат над MgSO<sub>4</sub>,  
20 фильтруют и концентрируют. Указанное в заголовке соединение очищают посредством элюирования во  
флеш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 40% (10% муравьиная кислота в MeOH) в DCM.  
ЭР-МС *m/z* 661 (M+H).

Пример 25

25 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Гидроксиметил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(  
оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

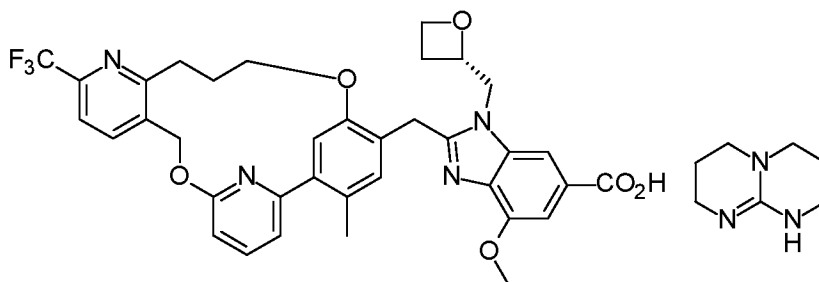


Боргидрид натрия (5,3 мг, 0,14 ммоль) добавляют к суспензии (S)-2-((5<sup>4</sup>-формил-3,9-диокса-2(2,6)-  
пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
30 карбоновой кислоты (30 мг, 0,051 ммоль) в смеси MeOH (460 мкл) и THF (1 мл) при 0 °С. Перемешивают

смесь в течение 5 мин и затем подогревают до комн. темп. Перемешивают реакцию смесь в течение 20 мин и затем удаляют летучие соединения потоком азота при комн. темп. Добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), перемешивают в течение 5 мин, твердое вещество фильтруют и промывают водой и MeOH. Очищают твердое вещество хроматографией на силикагеле с использованием 10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС  $m/z$  592 (M+H).

Пример 26

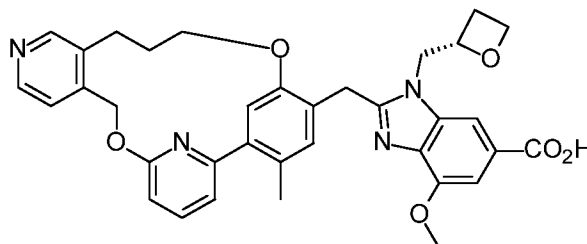
(S)-4-Метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 4 с использованием метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,9-диокса-2(2,6),5(3,2)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, перемешивая реакцию смесь при 45 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором лимонной кислоты, концентрируют смесь, и очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 80% ACN в 10 mM водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, содержащем 5% MeOH. ЭР-МС  $m/z$  675 (M+H).

Пример 27

(S)-4-Метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



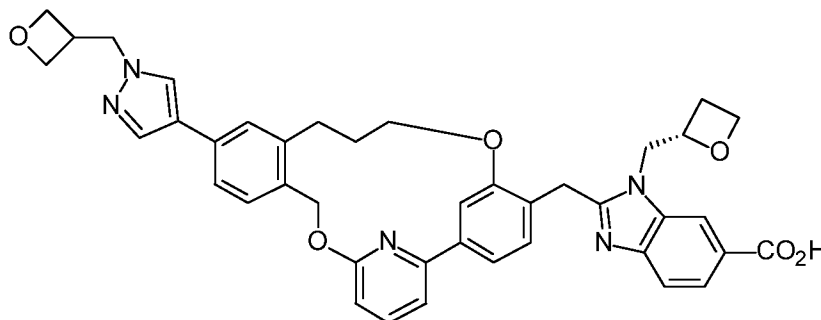
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 4, с использованием метил-(S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6),5(4,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, перемешивая реакцию смесь при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, нейтрализуют водным раствором лимонной кислоты и очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 80% ACN в 10 mM водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, содержащем 5% MeOH. Очищенный продукт заново растворяют в DCM и нейтрализуют водным

раствором лимонной кислоты. Органические вещества промывают водой и насыщенным водным NaCl. Сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 607 (M+H).

5

Пример 28

(*S*)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>4</sup>-(1-(оксетан-3-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



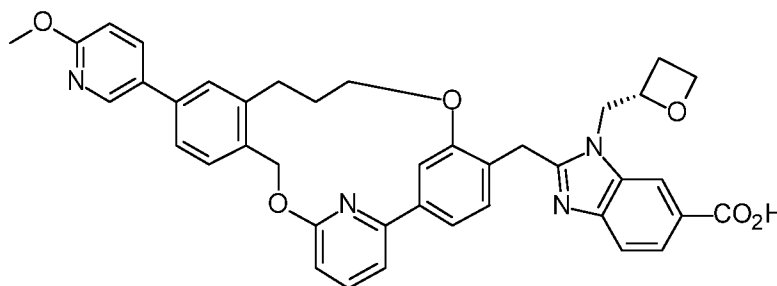
Добавляют DMF (0,43 мл) и трикалийфосфат (1М водный раствор, 0,13 мл, 0,13 ммоль) в сосуд, содержащий (*S*)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту (30 мг, 0,0436 ммоль), 1-(оксетан-3-илметил)-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (19 мг, 0,0698 ммоль) и 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид (1,4 мг, 0,0021 ммоль). Продувают сосуд азотом, герметично закрывают и перемешивают смесь при 60 °С в течение 2 ч. Охлаждают до температуры окружающей среды, и затем очищают смесь напрямую посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием ACN / 10 mM водного раствора NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюента.

Объединяют с материалом из второй аналогичной реакции, суспендируют полученное твердое вещество в смеси 1 : 1 DCM : EtOAc, и частично концентрируют при пониженном давлении для удаления DCM. Перемешивают суспензию в течение 10 мин при температуре окружающей среды, затем твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают EtOAc. Сушат при пониженном давлении при 50 °С в течение 16 ч с получением 28 мг указанного в заголовке соединения (в среднем 41% для каждой из двух реакций) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 698.

25

Пример 29

(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Добавляют (*S*)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту (30 мг, 0,0436 ммоль), 2-

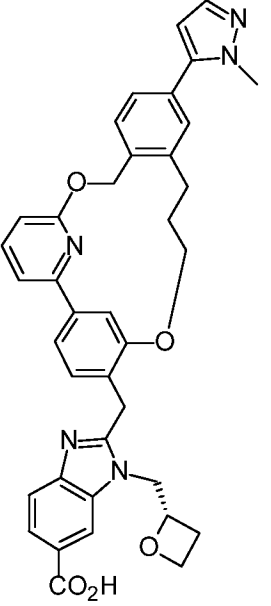
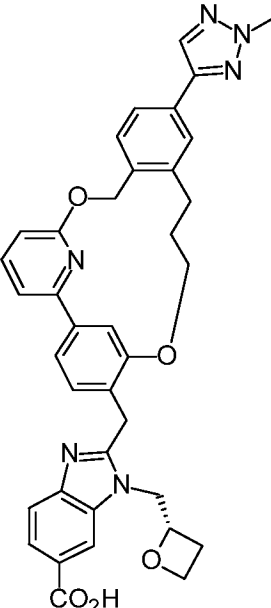
метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (22 мг, 0,094 ммоль) и 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (3 мг, 0,0045 ммоль) в стеклянную пробирку с мешалкой. Продувают пробирку азотом и добавляют трикалия фосфат (1 М водный раствор, 0,13 мл, 0,13 ммоль) и DMF (0,5 мл). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют

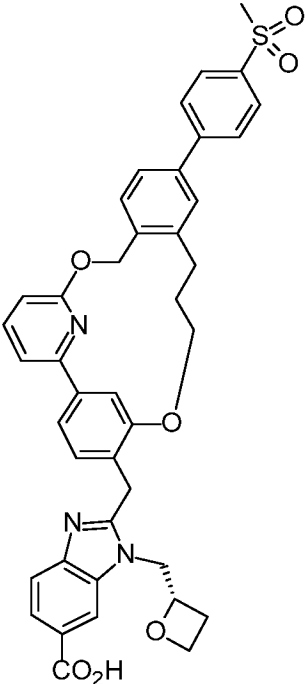
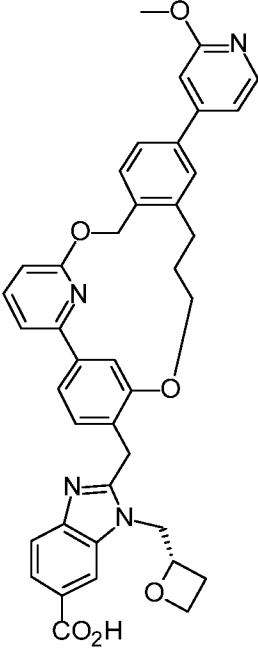
5 дополнительное количество 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (3 мг, 0,0045 ммоль) и нагревают в течение 3 ч при 60 °С, а затем в течение 16 ч при 90 °С. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, и затем очищают реакционную смесь напрямую с использованием

10 обращенно-фазовой хроматографией на колонке C18 с использованием ACN / 10 mM водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 14%) в виде твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 669.

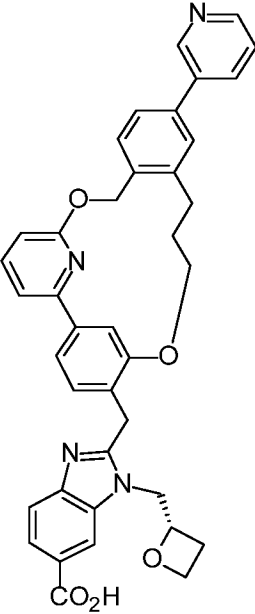
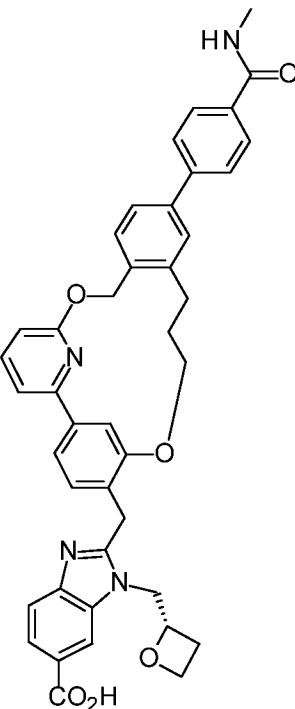
Следующие примеры получены по существу как описано в примере 29 с использованием подходящей бороновой кислоты или сложного боронового эфира.

Пример	Название	Структура	Характеризация
30	( <i>S</i> )-2-((5 <sup>4</sup> -(1 <i>H</i> -Pyrazol-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1 <sup>4</sup> -ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-карбоновая кислота		ЭР-МС <i>m/z</i> 628

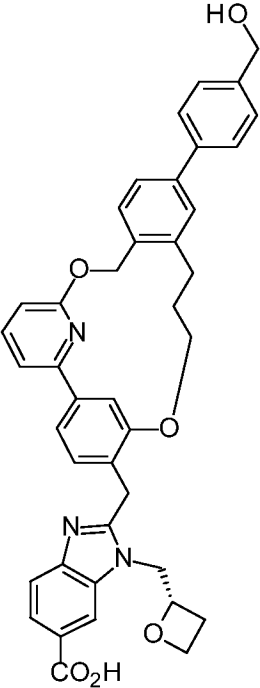
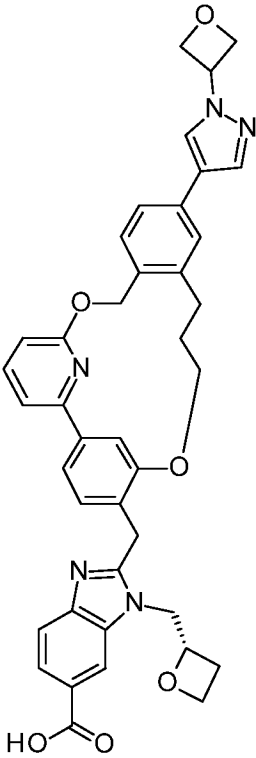
31	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(1-Метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР-МС <i>m/z</i> 642
32	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(2-Метил-2<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР-МС <i>m/z</i> 643

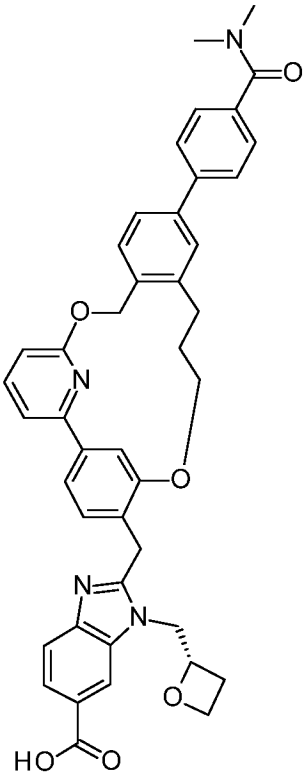
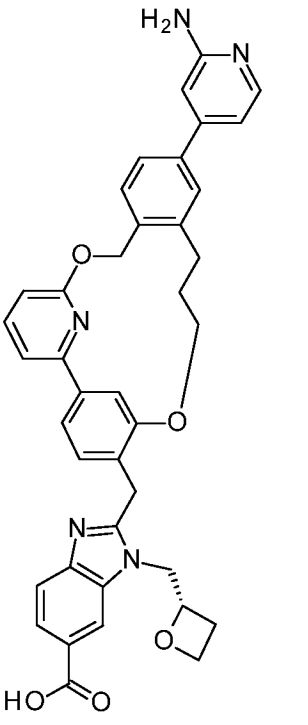
33	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-(Метилсульфонил)фенил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР-МС <i>m/z</i> 716
34	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(2-Метоксипиридин-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР-МС <i>m/z</i> 669

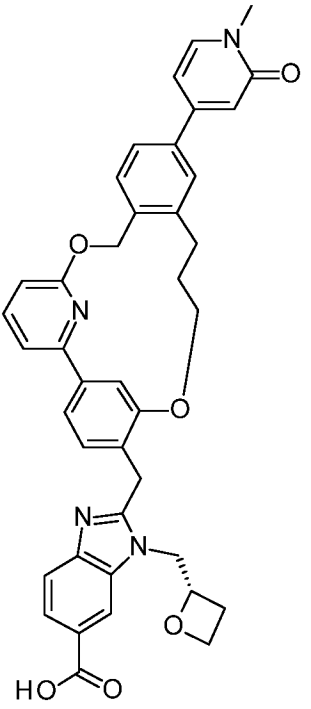
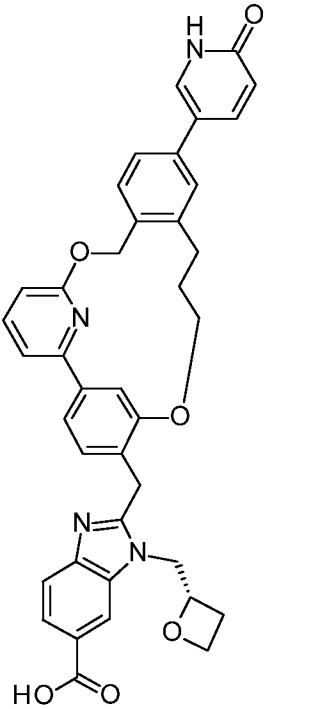
<p>35</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(1-Циклопропил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР-МС <i>m/z</i> 668</p>
<p>36</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР-МС <i>m/z</i> 669</p>

<p>37</p>	<p>(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>4</sup>-(пиридин-3-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР-МС <i>m/z</i> 639</p>
<p>38</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-(метилкарбамоил)фенил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР-МС <i>m/z</i> 695</p>



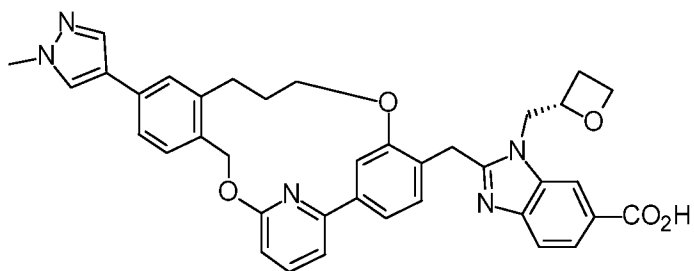
<p>39</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4- (Гидроксиметил)фенил)-3,9- диокса-2(2,6)-пиридина- 1(1,3),5(1,2)- добензенациклононафан-1<sup>4</sup>- ил)метил)-1-(оксетан-2- илметил)-1H- бензо[d]имидазол-6- карбоновая кислота</p>		<p>ЭР-МС <i>m/z</i> 668</p>
<p>76</p>	<p>(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>4</sup>- (1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4- ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина- 1(1,3),5(1,2)- добензенациклононафан-1<sup>4</sup>- ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол- 6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР/МС <i>m/z</i> 684 (M+H)</p>

<p>77</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-(Диметилкарбамоил)фенил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР/МС <i>m/z</i> 709 (M+H)</p>
<p>78</p>	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(2-Аминопиридин-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		<p>ЭР/МС <i>m/z</i> 654 (M+H)</p>

79	<p>(S)-2-((5<sup>4</sup>-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР/МС <i>m/z</i> 669 (M+H)
80	<p>(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>4</sup>-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота</p>		ЭР/МС <i>m/z</i> 655 (M+H)

Пример 40

(S)-2-((5<sup>4</sup>-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



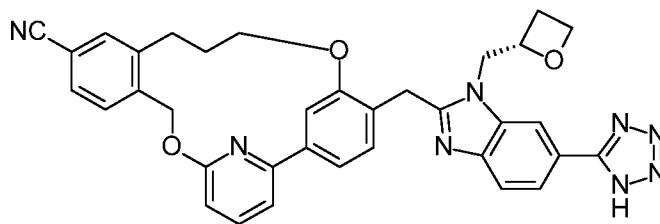
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 29 с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола, перемешивая реакционную смесь при 60 °С в течение 2 ч и без использования второго добавления катализатора.

- 5 Загружают неочищенную реакционную смесь сбалансированную гидрофобно-липофильную (HLB) смолу и элюируют 10 мМ водным раствором буфера с  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , а затем смесью 1 : 1 DCM : MeOH. Концентрируют фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, и затем дополнительно очищают посредством обращенно-фазовой хроматографией на колонке C18 с использованием градиента ACN в 10 мМ водном растворе  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ . ЭР-МС  $m/z$  642.

10

#### Пример 41

(S)-1<sup>4</sup>-((1-(Оксетан-2-илметил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрил

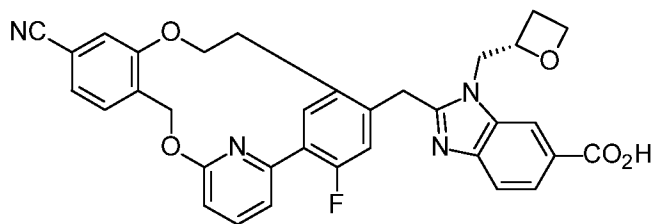


- 15 К раствору (S)-1<sup>4</sup>-((1-(оксетан-2-илметил)-6-(1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-5<sup>4</sup>-карбонитрила (100 мг, 0,1 ммоль) в THF (2 мл) и добавляют TBAF (1 М в THF, 0,3 мл, 0,3 ммоль). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой и разбавляют EtOAc. Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в водном растворе аммиака и перемешивают при 50 °С в течение 6 ч. Концентрируют при пониженном давлении и очищают твердое вещество посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 30 до 70% ACN в водном растворе ацетата аммония с получением 93 мг указанного в заголовке соединения (10%). ЭР-МС  $m/z$  611 (M+H).

25

#### Пример 42

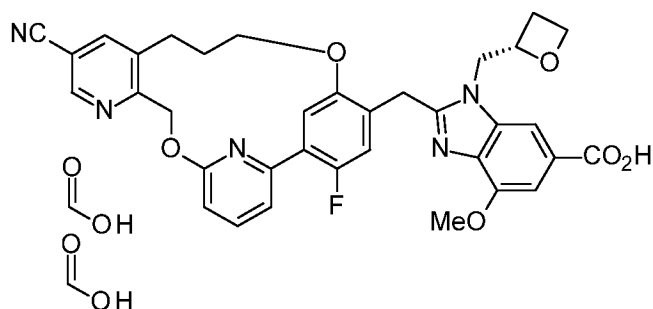
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К раствору метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,6-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (92 мг, 0,15 ммоль) в ACN (8,4 мл) и воде (4,8 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-а]пиримидин (87 мг, 0,61 ммоль). Перемешивают при 45 °С в течение ночи. Смесь охлаждают до комн. темп., разбавляют водой и трижды проводят экстракцию с помощью смеси 3 : 1 DCM : изопропанол. Органические вещества объединяют, промывают водой и насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием 30% EtOAc в DCM и затем градиентом от 0 до 5% (10 : 1 MeOH : муравьиная кислота) в DCM. Заново очищают обращенно-фазовой хроматографией с использованием от 41 до 83% [1 : 1 ACN : MeOH] в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты (pH3) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 591 (M+H).

#### Пример 43

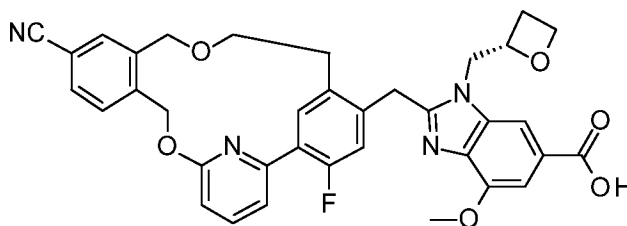
(S)-2-((5<sup>5</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, диформиатная соль



К суспензии метил-(S)-2-((5<sup>5</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,9-диокса-2(2,6),5(2,3)-дипиридина-1(1,3)-бензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (66 мг, 0,10 ммоль) в ACN (1,2 мл), THF (0,3 мл) и воде (0,2 мл) добавляют 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо [1,2-а]пиримидин (0,032 г, 0,23 ммоль). Перемешивают суспензию при 45 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют муравьиную кислоту до уровня pH 4 и проводят экстракцию с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Органические вещества объединяют, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% растворителя В в растворителе А, где растворитель В = (DCM / MeOH / муравьиная кислота 9 : 0,9 : 0,1) и растворитель А = DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (15 мг, 24%). ЭР-МС *m/z* 636 (M+H-формиатная соль).

#### Пример 44

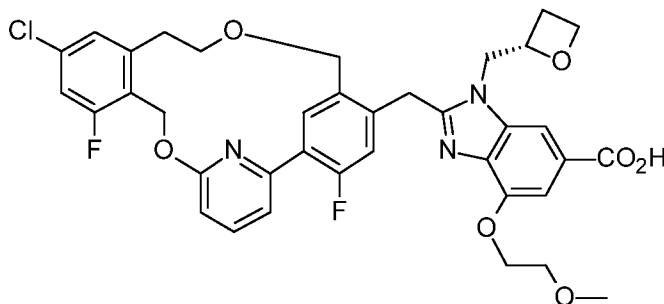
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
карбоксилата (57 мг, 0,09 ммоль) в дегазированном ACN (0,9 мл), 1,4-диоксане (0,3 мл) и воде (0,3 мл),  
5 добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (38 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 60 °C  
в течение 2 ч, охлаждают до комн. темп., добавляют 5% водный раствор лимонной кислоты до достижения  
уровня pH 5, затем добавляют воду (2,0 мл) и перемешивают смесь при комн. темп. в течение 15 мин.  
Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой (5 мл) и сушат в вакууме при 45 °C в течение  
ночи. Суспендируют твердое вещество в MeOH (1,0 мл) и перемешивают смесь в течение 15 мин при  
10 комн. темп. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают MeOH (0,5 мл), EtOAc (1,5 мл) и сушат в  
вакууме при 45 °C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-  
коричневого твердого вещества (19 мг, 34%). ЭР-МС *m/z* 635,2/636,2 (M+H).

#### Пример 45

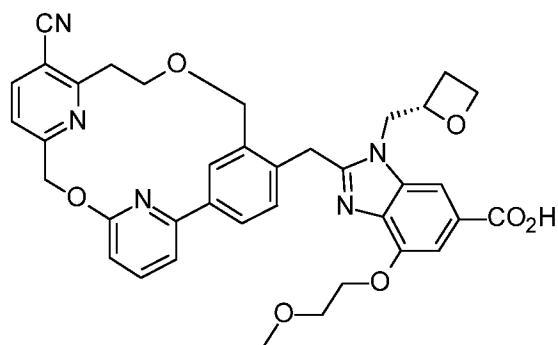
15 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-  
4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К раствору метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
20 карбоксилата (245 мг, 64% чистота, 0,21 ммоль) в ACN (2,4 мл), воде (0,8 мл) и THF (0,8 мл) при 55 °C  
добавляют 1,5,7-триазабицикло [4.4.0]дец-5-ен (210 мг, 1,47 ммоль). Смесь перемешивают при 55 °C в  
течение 2 ч, охлаждают до комн. темп., добавляют 5% водный раствор лимонной кислоты до уровня pH 4–5,  
затем выпавшее в осадок белое твердое вещество фильтруют. Растворяют твердое вещество в ACN/MeOH и  
очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная  
25 фаза: 30 до 70% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%)] с получением указанного в  
заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31 мг, 20%). ЭР-МС *m/z* 706 (M+H).

#### Пример 46

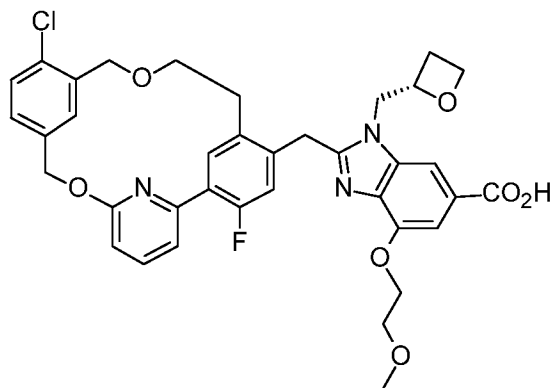
30 (S)-2-((5<sup>5</sup>-Циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-  
метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>5</sup>-циано-3,8-диокса-2,5(2,6)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксигруппы)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (63 масс.% чистота) в смеси АСN : ТГФ : вода (3 : 1 : 1), нагревая реакционную смесь при 55 °С в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи водного раствора лимонной кислоты (5%), затем твердое вещество фильтруют и промывают водой. Очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 25 до 65% АСN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 662 (M+H).

Пример 47

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксигруппы)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



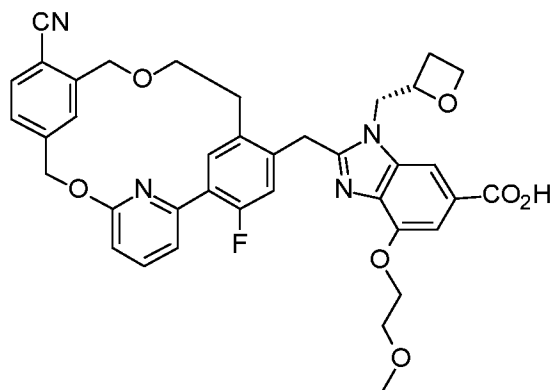
15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 2 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксигруппы)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в смеси 10 : 5 : 3 АСN : 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя, перемешивая реакционную смесь при 55 °С в течение 6 ч 30 мин. Концентрируют неочищенную реакционную смесь на Celite® и очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 73% АСN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ плюс 5% MeOH), с получением указанного в заголовке соединения. ЭР-МС *m/z* 688 (M+H).

25

Пример 48

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксигруппы)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

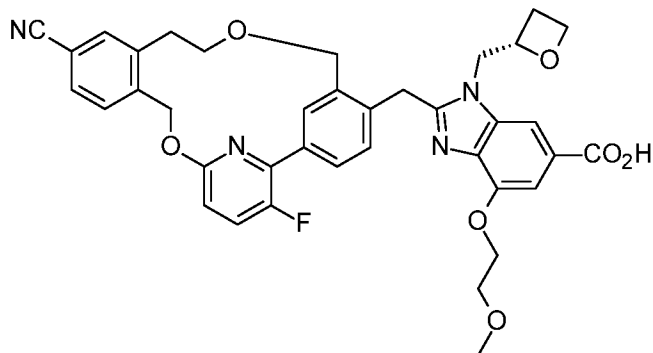


К смеси (S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (15 мг, 0,022 ммоль), тригидрата ферроцианида калия (14,5 мг, 0,039 ммоль), XPhos Pd(кротил)Cl (Pd-170, 5,5 мг, 0,008 ммоль) и KOAc (5,6 мг, 0,056 ммоль) добавляют 1,4-диоксан (1,0 мл) и воду (0,4 мл). Смесь перемешивают при 90 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют на Celite® и очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 10 до 73% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ плюс 5% MeOH) с получением 8,2 мг указанного в заголовке соединения (55%). ЭР-МС *m/z* 679 (M+H).

10

#### Пример 49

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



15

Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 45 с использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-2<sup>3</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. Очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 25 до 70% ACN в водном растворе TFA (0,1%)]. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении и лиофилизируют оставшийся водный раствор с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 679 (M+H).

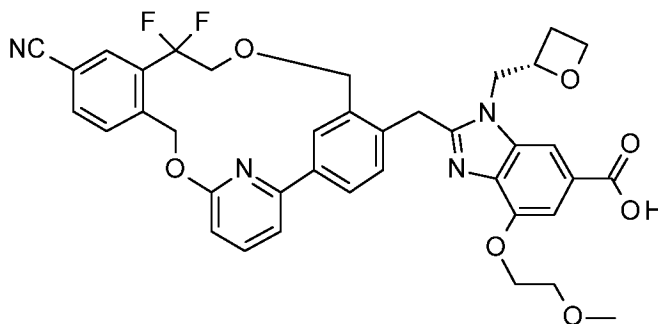
20

#### Пример 50

(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-6,6-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенацклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

25

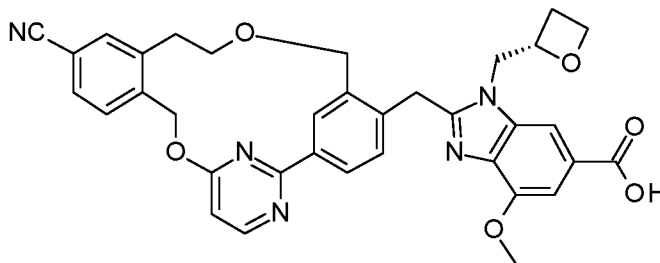




Растворяют метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-6,6-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
добензенациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
карбоксилат (61 мг, 0,086 ммоль) в ACN (1 мл), 1,4-диоксане (0,3 мл) и воде (0,3 мл). К этому раствору  
5 добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (0,04 г, 0,28 ммоль) и перемешивают эту смесь при  
температуре окружающей среды в течение 18 ч. По прошествии этого времени гасят реакцию при помощи  
1N HCl (до уровня pH 5) и проводят экстракцию с помощью EtOAc. Органические вещества сушат над  
MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Очищают материал обращенно-фазовой ВЭЖХ [колонка: Phenomenex  
Kinetex EVO C18 100 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 23 до 58% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>  
10 (10 mM плюс 5% MeOH)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества  
(14,5 мг, 24,1%). ЭР-МС (*m/z*) 697,4 (M+H).

#### Пример 51

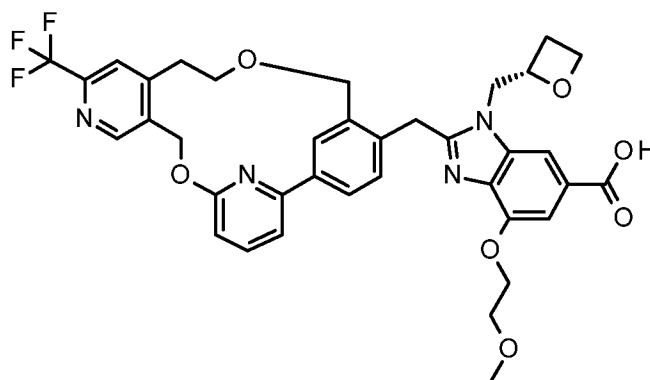
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-  
15 метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 2 с  
использованием метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,4)-пиримидина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклонафан-  
1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в качестве исходного  
20 материала, с использованием смеси 5 : 2 : 1 ACN : 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя, нагревая  
реакционную смесь до 40 °C в течение 21 ч. После завершения охлаждают реакционную смесь до  
температуры окружающей среды и гасят при помощи 5% водного раствора лимонной кислоты, доводя  
уровень pH до 4. Полученный осадок фильтруют и промывают твердое вещество водой. Собранное твердое  
вещество сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z*  
25 618 (M+H).

#### Пример 52

(S)-4-(2-Метоксиэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>6</sup>-(трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-  
1(1,3)-бензенациклонафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

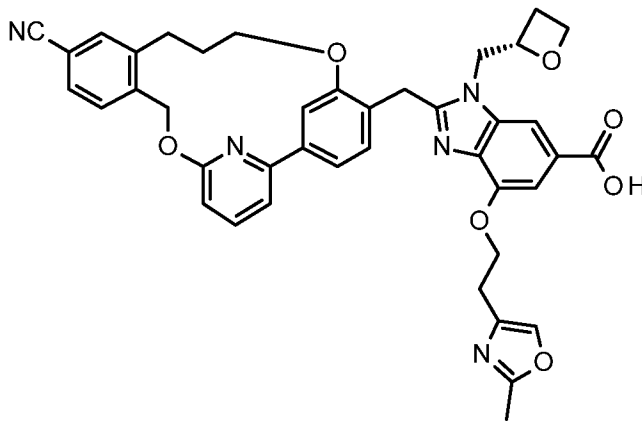


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 2 с использованием метил-(*S*)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>6</sup>-трифторметил)-3,8-диокса-2(2,6),5(3,4)-дипиридина-1(1,3)-бензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата и смеси 2,8 : 1 : 1 ACN : THF : вода в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь при 45 °C в течение 2 ч. Реакцию гасят 1 М водным раствором лимонной кислоты, доводя уровень pH до 4,5. Полученное бесцветное твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме. Очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с использованием градиента от 42% до 75% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС *m/z* 705 (M+H).

10

Пример 53

(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

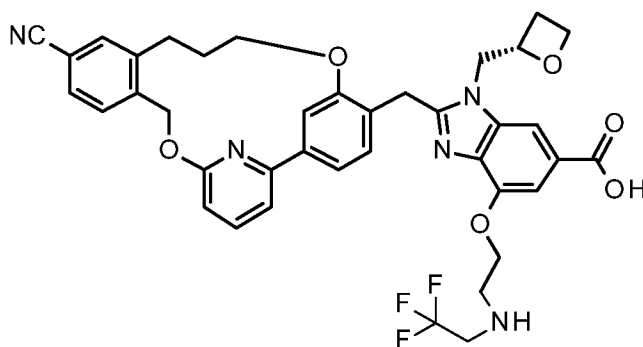


Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 5 с использованием метил-(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(2-метилоксазол-4-ил)этокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, и с использованием смеси 3 : 1 : 1 ACN : THF : вода в качестве растворителя, перемешивая реакционную смесь при 35 °C в течение 6 ч. После завершения концентрируют смесь и растворяют остаток в минимальном количестве DMSO. Раствор в DMSO фильтруют и очищают фильтрат при помощи препаративной ВЭЖХ [колонка: Welch Xtimate C18 150 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 10 до 45% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10мМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР/МС *m/z* 712 (M+H).

25

Пример 54

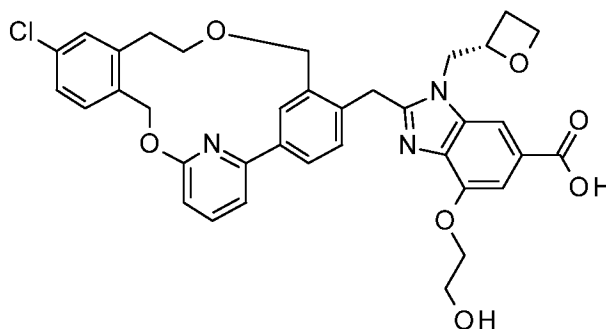
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-4-(2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этоксид)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К раствору (S)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)этоксид)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (Способ получения 311, 75 мг, 0,058 ммоль) в толуоле (7 мл), добавляют силикагель (750 мг) и смесь нагревают до 120 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, фильтруют и концентрируют *in vacuo*. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ [колонка: Xtimate C18 100 × 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: градиент от 35 до 65% АСN в водном растворе муравьиной кислоты (0,2%)] с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (2,5 мг, 5,7%). ЭР/МС *m/z* 728,6 (M+H).

#### Пример 55

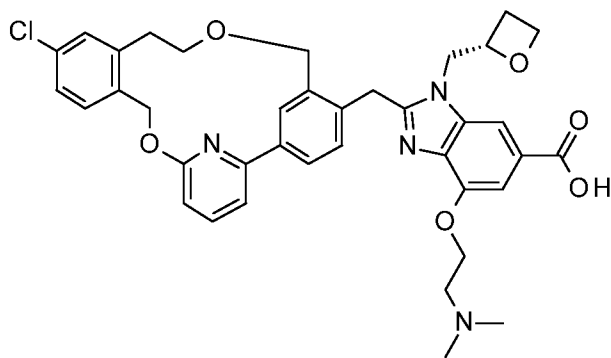
(S)-4-[2-Гидроксиэтоксид]-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



К раствору метил-(S)-4-[2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтоксид]-2-((5<sup>4</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (62 мг, 0,079 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (2 мл) добавляют LiOH (10 мг, 0,42 ммоль), растворенный в воде (2 мл), и нагревают до 45 °С в течение 1,5 ч. Добавляют дополнительное количество LiOH (12 мг, 0,050 ммоль), растворенного в воде (1 мл), и нагревают в течение еще часа 45 °С, охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют при пониженном давлении. Суспендируют неочищенный материал в воде (20 мл) и доводят pH до 5 при помощи 1N HCl. Твердое вещество фильтруют, собирают и сушат при пониженном давлении. Очищают посредством элюирования в обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с 30–60% АСN в 10 мМ водном растворе бикарбоната аммония, содержащем 5% MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, 14%). ЭР/МС (*m/z*): 656,4 (M+H).

#### Пример 56

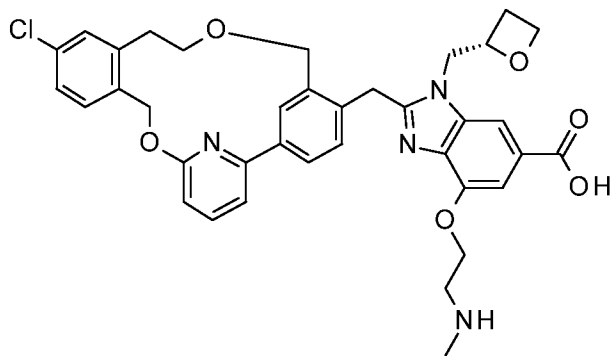
(S)-2-((5<sup>1</sup>-Хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



В барботированную азотом смесь метил-(S)-2-((5<sup>1</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
5 добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-  
бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (89 мг, 0,12 ммоль) в АСN (2 мл), 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,22 мл)  
добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (60 мг, 0,42 ммоль). Нагревают реакцию смесь при 60 °С  
в течение 16 ч. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды, концентрируют при пониженном  
давлении и остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента  
10 от 10 до 80% АСN в воде (0,1% муравьиную кислоту добавляют как к АСN, так и к воде) с получением  
указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (42 мг, 48%). ЭР/МС *m/z* 683  
(M+H).

#### Пример 57

15 (S)-2-((5<sup>1</sup>-Хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(  
(метиламино)этоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

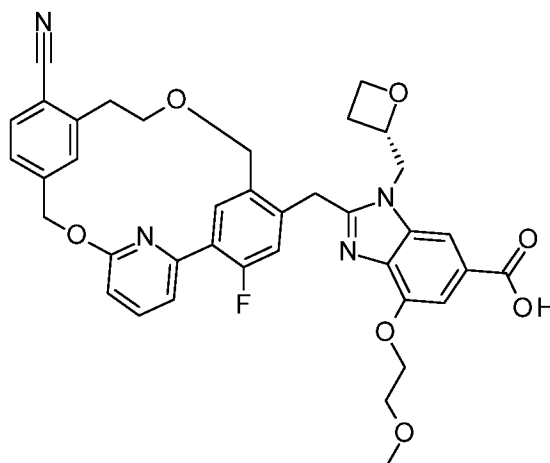


К (S)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этоксид)-2-((5<sup>1</sup>-хлор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-  
1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-  
20 карбоновой кислоте (12,3 мг, 0,016 ммоль) в DCM (2 мл) добавляют TFA (0,1 мл, 1 ммоль). Смесь  
перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин, затем концентрируют реакцию смесь  
при пониженном давлении и очищают остаток посредством обращенно-фазовой хроматографии с  
использованием градиента от 10 до 90% АСN в воде (0,1% муравьиную кислоту добавляют к обоим  
растворителям) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 21%). ЭР/МС (*m/z*): 669 (M+H).

25

#### Пример 58

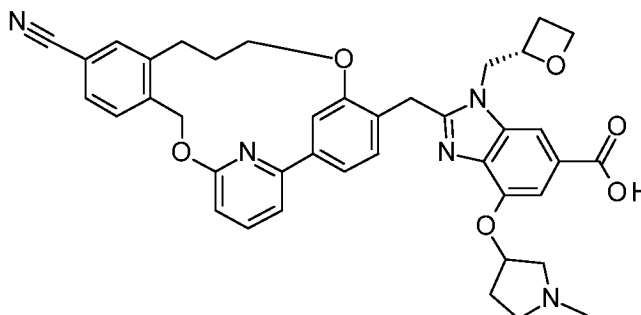
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (29 мг, 0,20 ммоль) добавляют к дегазированной суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (50 мг, 0,069 ммоль) в смеси ACN (1,4 мл), 1,4-диоксана (0,5 мл) и воды (0,5 мл). Смесь нагревают при 60 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1,5 ч, охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи водного раствора лимонной кислоты (5%). Твердое вещество фильтруют и промывают водой и затем ACN, с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 70%) в виде бесцветного твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 679 (M+H).

#### Пример 59

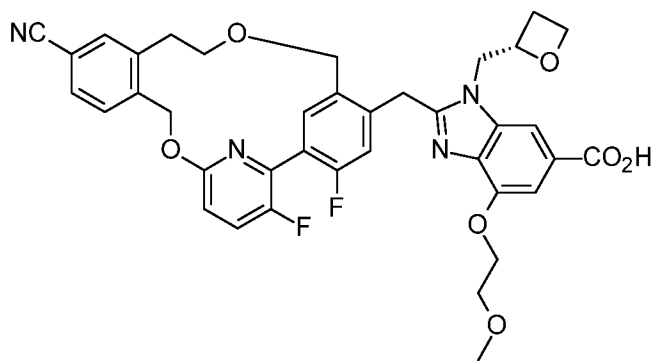
2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Перемешивают раствор метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (90 мг, 0,12 ммоль) и 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (55 мг, 0,39 ммоль) в барботированной азотом смеси 1,4-диоксана (0,4 мл), воды (0,4 мл) и ACN (0,4 мл) при 25 °С в течение 6 ч. Смесь доводят до уровня pH 7 муравьиной кислотой и концентрируют. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента от 6 до 46% MeCN в водном растворе гидроксида аммония (0,04%) плюс NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ) с получением 30,5 мг указанного в заголовке соединения (35%). ЭР-МС *m/z* 686 (M+H).

#### Пример 60

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

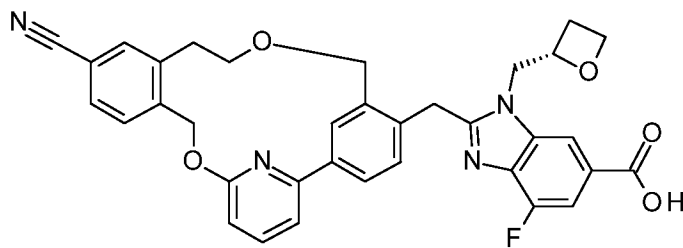


К дегазированному раствору метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-1<sup>6</sup>,2<sup>3</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (250 мг, 0,16 ммоль) в THF (1,17 мл), воде (1,17 мл) и ACN (3,51 мл) добавляют 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (150 мг, 1,06 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывают и продувают азотом. Реакционную смесь нагревают до 45 °С и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят 1 М водным раствором лимонной кислоты до уровня pH 4,5, затем фильтруют бесцветное твердое вещество и сушат при пониженном давлении. Твердое вещество очищают посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм, 5 мкм); подвижная фаза: градиент от 25 до 60% ACN в водном растворе муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (53,9 мг, 49%) ЭР-МС *m/z* 697 (M+H).

15

Пример 61

(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

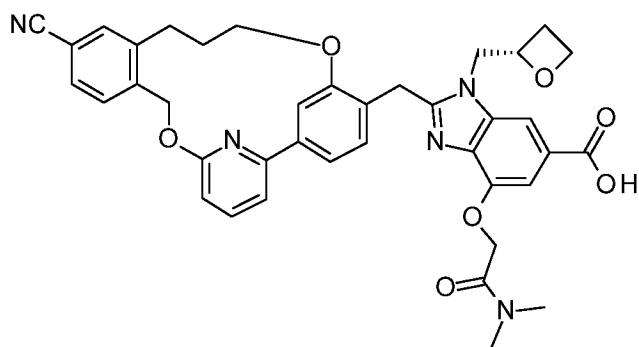


Перемешивают раствор метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-A]пиримидина (20 мг, 0,1 ммоль) в ACN (6 мл) и воде (4 мл) при 45 °С в течение 7 ч. Доводят до уровня pH 6 муравьиной кислотой и проводят экстракцию с помощью смеси 3 : 1 хлороформ : изопропанол. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% (MeOH + 10% муравьиная кислота) в DCM с получением 4 мг указанного в заголовке соединения (20%). ЭР-МС *m/z* 605 (M+H).

25

Пример 62

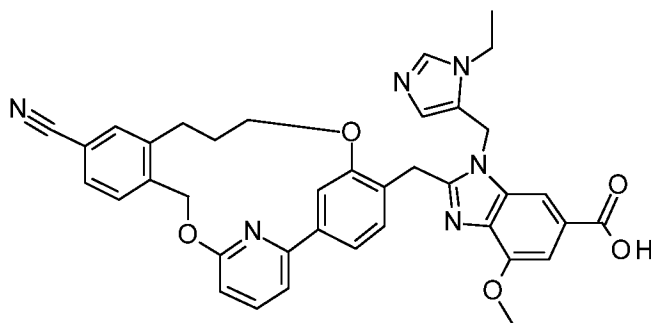
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Перемешивают раствор метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
 5 добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтоксид)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-  
 бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (50 мг, 0,0356 ммоль) с гидроксидом триметилолова (34 мг,  
 0,178630 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) при 80 °С в течение 16 ч. Увеличивают температуру до 90 °С в  
 течение 7 ч, а затем до 100 °С в течение 72 ч. Добавляют дополнительное количество гидроксида  
 триметилолова (34 мг, 0,179 ммоль) и нагревают до 105 °С в течение 18 ч. Дают реакционной смеси  
 10 охладиться до температуры окружающей среды и концентрируют в вакууме. Добавляют 15% водный  
 раствор лимонной кислоты (1 мл) с образованием камеди, которую медленно фильтруют через колонку со  
 стеклянной пористой пластиной. Камедь промывают водой (2 мл) и сушат при 60 °С в вакуумной печи.  
 Неочищенный продукт очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Kinetex EVO  
 C18 250 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 0 до 100% АСN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10  
 15 mM + 5% MeOH)] с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества  
 (12,5 мг, 51%). ЭР-МС *m/z* 688 (M+H).

#### Пример 63

2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-  
 20 имидазол-5-ил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



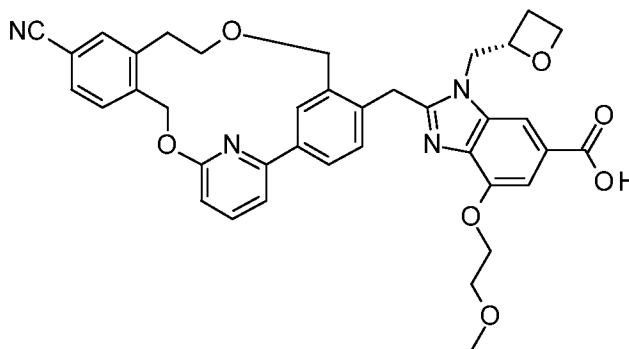
Барботируют азотом раствор 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (28 мг, 0,197 ммоль) в смеси АСN  
 (0,4 мл), 1,4-диоксана (0,4 мл) и воды (0,15 мл) в течение 10 мин. Этот не содержащий кислорода раствор  
 добавляют в реакционный сосуд с метил-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
 25 добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-  
 6-карбоксилатом (44 мг, 0,065 ммоль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение  
 24 ч. Реакционную смесь разделяют между EtOAc и 0,1 M водным раствором HCl. Органический слой  
 отделяют, промывают насыщенным водным NaCl, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении. Очищают остаток при помощи препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Kinetex® EVO C18 100 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 14 до 48% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%)] с получением указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 19%). ЭР-МС  $m/z$  655 (M+H).

5

Пример 64

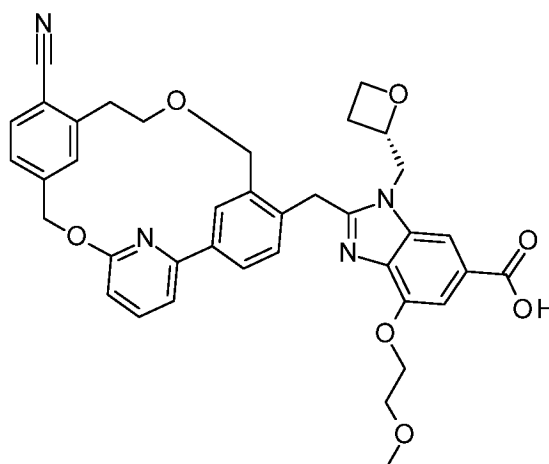
(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



10 К суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-  
добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
карбоксилата (23 мг, 0,033 ммоль) в дегазированном ACN (0,5 мл), THF (0,2 мл) и воде (0,2 мл) добавляют  
1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (15 мг, 0,11 ммоль). Нагревают смесь до 55 °С в течение 3 ч, затем  
охлаждают до комн. темп. и добавляют 5% водный раствор лимонной кислоты до достижения уровня pH 4–  
15 5. Полученное твердое вещество фильтруют, твердое вещество промывают водой (3 раза) и ACN, затем  
сушат в вакууме при 45 °С в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого  
твердого вещества (15 мг, 63%). ЭР-МС  $m/z$  661 (M+H).

Пример 65

20 (S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-  
метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



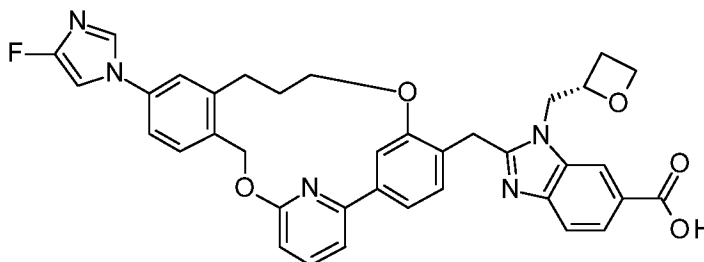
25 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (26 мг, 0,18 ммоль) добавляют к дегазированной суспензии  
метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-циано-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1,5(1,3)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-



метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 0,067 ммоль) в смеси ACN (1,4 мл), 1,4-диоксана (0,5 мл) и воды (0,5 мл). Смесь нагревают при 60 °C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1,5 ч, охлаждают до комн. темп. и гасят при помощи водного раствора лимонной кислоты (5%). Фильтруют твердое вещество и промывают водой и затем ACN с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 661 (M+H).

Пример 66

(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-Фтор-1H-имидазол-1-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



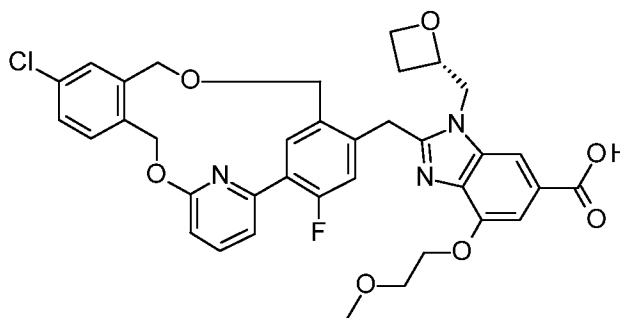
10

Водный раствор LiOH (1M, 120 мкл, 0,12 ммоль) добавляют к суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-(4-фтор-1H-имидазол-1-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,045 ммоль) в смеси MeOH (300 мкл) и THF (600 мкл) и перемешивают при 60 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют и добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%). Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, ACN и MeOH с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 47%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 646 (M+H).

20

Пример 67

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



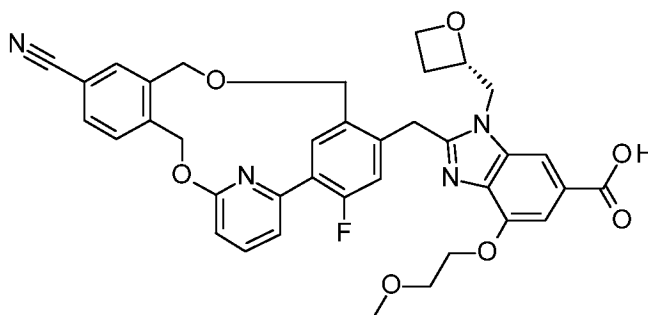
25

Водный раствор LiOH (1 M, 1,6 мл, 1,6 ммоль) добавляют к суспензии метил-(S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (285 мг, 0,39 ммоль) в смеси THF (8,5 мл) и MeOH (4,3 мл). Нагревают смесь при 60 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют, добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), затем твердое вещество отфильтровывают и промывают его водой и ACN. Твердое вещество сушат в вакууме при 40 °C с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 674, 676 (M+H).

30

Пример 68

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



5

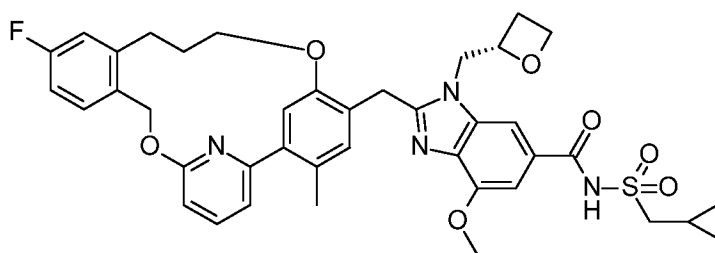
В реакционный сосуд помещают (S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (61 мг, 0,087 ммоль), тригидрат гексацианоферрата тетракалия (57 мг, 0,135 ммоль), KOAc (19 мг, 0,19 ммоль) и хлор(кротил)(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) палладий(II) (Pd-170, XPhos Pd(кротил)Cl, 6,2 мг, 0,009 ммоль). Продувают реакцию смесь N<sub>2</sub> и добавляют DMF (1,7 мл) и воду (0,9 мл). Снова продувают смесь N<sub>2</sub> в течение 5 мин, герметично закрывают сосуд и перемешивают при 90 °С в течение ночи. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и ACN. Твердое вещество очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge C18 19 × 150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: градиент от 30 до 50% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (20 мМ, pH 9) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 665 (M+H).

10

15

Пример 69

(S)-N-((Циклопропилметил)сульфонил)-2-((5<sup>4</sup>-фтор-1<sup>6</sup>-метил-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид



25

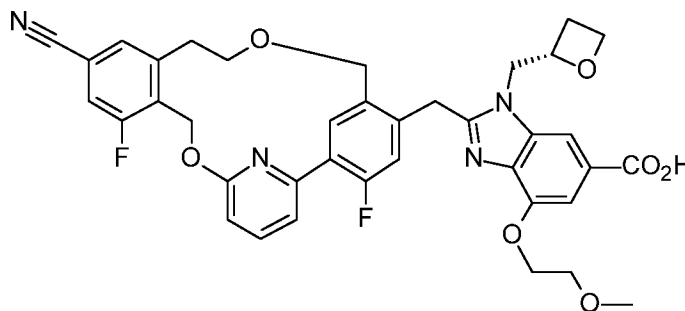
30

К раствору (S)-4-метокси-2-((1<sup>6</sup>-метил-5<sup>4</sup>-фтор)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) добавляют 4-диметиламинопиридин (20 мг, 0,16 ммоль) циклопропилметансульфонамид (35 мг, 0,26 ммоль), TEA (0,1 мл, 0,7 ммоль) и осторожно барботируют смесь N<sub>2</sub> в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляют EDC (50 мг, 0,26 ммоль), перемешивают при комн. темп. в течение ночи, затем нагревают реакцию смесь при 40 °С в течение 4 ч. Реакцию гасят водным раствором лимонной кислоты (5%) и разбавляют DCM. Фазы разделяют и проводят экстракцию водного слоя с помощью DCM. Органические фазы объединяют, промывают их насыщенным водным

раствором NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют твердое вещество фильтрацией и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Xbridge C18 150 × 19 мм, 5 мкм, подвижная фаза: градиент от 50 до 80% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> (20 мМ, рН 9)] с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (28 мг, 23,6%) ЭР-МС *m/z* 741 (M+H).

Пример 70

(S)-2-((5<sup>4</sup>-Циано-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



10

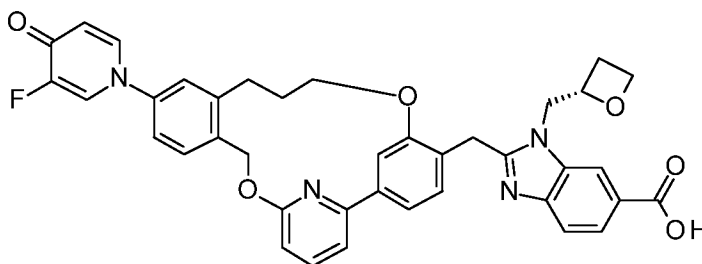
Указанное в заголовке соединение получают по существу как описано в примере 68 с использованием (S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>,5<sup>6</sup>-дифтор-3,8-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты в качестве исходного материала, с использованием смеси 2,5 : 1 1,4-диоксан : вода в качестве растворителя, нагревая реакционную смесь до 90 °С в течение 4 ч. Очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: C18 100 × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 15 до 85% ACN в водном растворе муравьиной кислоты (0,225%)] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 697 (M+H).

15

20

Пример 71

(S)-2-((5<sup>4</sup>-(3-Фтор-4-оксопиридин-1(4H)-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



25

В реакционный сосуд помещают (S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (51 мг, 0,079 ммоль), 3-фторпиридин-4-ол (14 мг, 0,12 ммоль), йодид меди(I) (1,6 мг, 0,008 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 мг, 0,156 ммоль). Продувают реакционный сосуд при помощи N<sub>2</sub>, затем добавляют безводн. DMSO (80 мкл) и 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион (7 мкл, 0,033 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при 120 °С в течение 9 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), затем твердое вещество отфильтровывают и промывают его водой. Очищают посредством препаративной

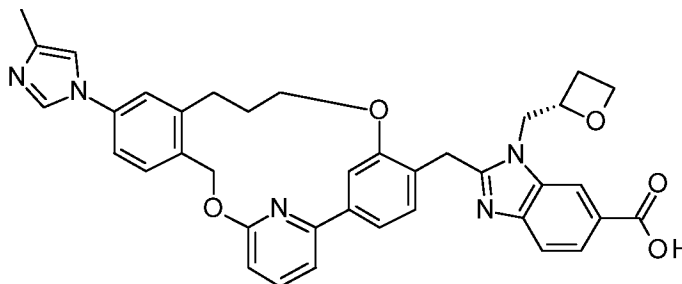
30

ВЭЖХ [колонка: XBridge C18 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 30 до 60% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (20 мМ, рН9)] с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 673 (M+H).

5

Пример 72

(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-(4-Метил-1H-имидазол-1-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

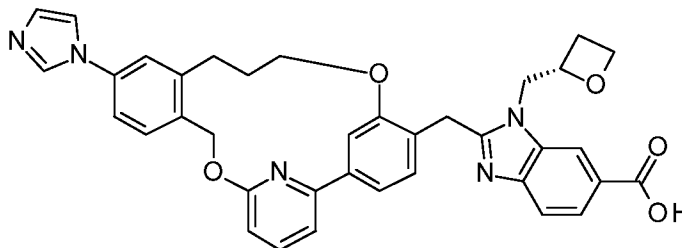


Добавляют безводный DMSO (0,06 мл) к смеси (*S*)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль), 4-метилимидазол (10 мг, 0,119 ммоль), трикалий фосфат (13 мг, 0,059 ммоль), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(фуран-2-илметил)оксаламид (3 мг, 0,012 ммоль) и оксид меди(I) (5 мг, 0,034 ммоль). Продувают реакционный сосуд при помощи аргона, герметично закрывают сосуд и нагревают до 120 °С при перемешивании в течение 19 ч. Объединяют реакционную смесь в DCM (20 мл) со второй смесью, приготовленной в сходных условиях, с бис(тетрабутиламмоний йодид)йодидом меди(I) (7 мг, 0,006 ммоль) вместо оксида меди(I). Добавляют воду (5 мл), 2-пропанол (5 мл), водный раствор лимонной кислоты (5%, 5 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (20 мл), затем встряхивают смесь и фазы разделяют. Проводят экстракцию водной фазы с помощью смеси 4 : 1 DCM : 2-пропанол (50 мл двумя порциями). Доводят водный раствор до уровня рН 3 с использованием водного раствора фосфата трикалия и снова проводят экстракцию с помощью смеси 4 : 1 DCM : 2-пропанол (15 мл). Органические экстракты объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают посредством обращенно-фазовой хроматографией с использованием градиента от 30 до 60% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ, рН 9) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 15%) в виде твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 642 (M+H).

25

Пример 73

(*S*)-2-((5<sup>4</sup>-(1H-Имидазол-1-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



30

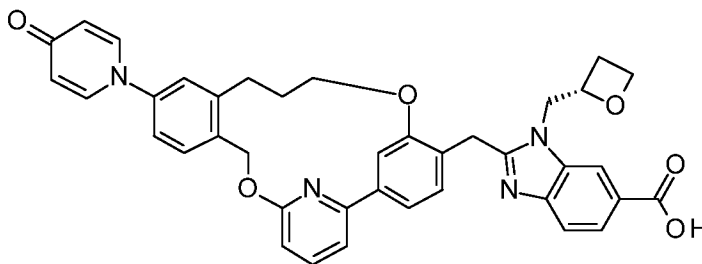
Добавляют безводный DMSO (0,20 мл) к смеси (*S*)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-

карбоновой кислоты (30 мг, 0,046 ммоль), имидазола (13 мг, 0,189 ммоль), трикалия фосфата (20 мг, 0,091 ммоль), N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(фуран-2-илметил)оксаламида (5 мг, 0,02 ммоль) и оксида меди(I) (3 мг, 0,02 ммоль). Продувают сосуд аргоном, герметично закрывают сосуд и затем нагревают до 120 °С при перемешивании в течение 20 ч. Реакционную смесь переносят в промытый MeOH картридж с сильной анионно-обменной смолой (Isolute<sup>®</sup> SAX) и элюируют последовательно смесью 7 : 3 MeOH/вода, MeOH, DCM и смесью 1 : 1 DCM : MeOH с 3% уксусной кислотой. Объединяют фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DMSO и затем очищают смесь посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием градиента от 30 до 60% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 mM, pH 9). Подходящие фракции концентрируют при пониженном давлении. Твердый остаток растирают в смеси 1 : 1 DCM : EtOAc (4 мл) и частично концентрируют смесь для удаления DCM. Суспензию центрифугируют, удаляют жидкий супернатант и затем сушат остаток при 50 °С при пониженном давлении в течение 24 ч с получением 9,4 мг указанного в заголовке соединения (выход 29%) в виде белого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 628 (M+H).

15

Пример 74

(S)-1-(Оксетан-2-илметил)-2-((5<sup>4</sup>-4-оксопиридин-1(4H)-ил)-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

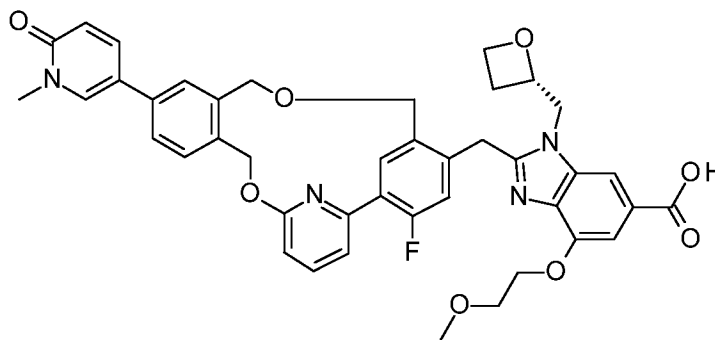


Добавляют безводный DMSO (80 мкл) и 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион (7 мкл, 0,033 ммоль) к продуктой азотом смеси (S)-2-((5<sup>4</sup>-бром-3,9-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклононафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,078 ммоль), 4-гидроксипиридина (10 мг, 0,102 ммоль), йодида меди(I) (1,6 мг, 0,008 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 мг, 0,156 ммоль). Сосуд герметично закрывают и перемешивают при 120 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), фильтруют твердое вещество и промывают его водой. Твердое вещество очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge C18 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 25 до 55% ACN в водном растворе NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (20 mM, pH 9)], затем промывают твердый продукт при помощи MeOH и ACN с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 18%) в виде бесцветного твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 655 (M+H).

30

Пример 75

(S)-2-((1<sup>6</sup>-Фтор-5<sup>4</sup>-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



В реакционный сосуд помещают (S)-2-((5<sup>4</sup>-хлор-1<sup>6</sup>-фтор-3,7-диокса-2(2,6)-пиридина-1(1,3),5(1,2)-добензенациклооктафан-1<sup>4</sup>-ил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбовую кислоту (61 мг, 0,087 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (43 мг, 0,174 ммоль) и хлор(кротил)(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладий(II) (Pd-170, XPhos Pd(кротил)Cl, 6,2 мг, 0,009 ммоль). Продувают сосуд при помощи N<sub>2</sub>, добавляют DMF (860 мкл) и водный раствор трехосновного фосфата калия (1M, 260 мкл, 0,26 ммоль), и перемешивают смесь при 90 °C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждают до комн. темп., добавляют водный раствор лимонной кислоты (5%), отфильтровывают твердое вещество и промывают его водой и ACN. Твердое вещество очищают посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: градиент от 30 до 60% ACN в NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (20 mM, pH 9)] с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг, 14%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЭР-МС *m/z* 747 (M+H).

### Биологические анализы

15

#### Анализ человеческого рецептора GLP-1 в клетках HEK293 по цАМФ

Функциональную активность в отношении рецептора GLP-1 определяют посредством измерения цАМФ в клональной клеточной линии HEK293, экспрессирующей человеческий GLP-1R (номер доступа NCBI NP\_002053) при плотности экспрессии 581 ± 94 (n = 6) и 104 ± 12 (n = 5) фмоль/мг белка (измеренной с помощью анализа конкурентного связывания гомологичного [<sup>125</sup>I]GLP-1(7–36)NH<sub>2</sub>). Клетки, экспрессирующие рецептор hGLP-1R, обрабатывают предложенным соединением (20-точечная кривая зависимости от концентрации в DMSO, прямое 2,75-кратное разбавление Labcyte Echo, 384-луночный планшет Corning, кат. № 3570) в среде DMEM (Gibco, кат. № 31053) с добавлением 1 × GlutaMAX™ (Gibco, кат. № 35050), 0,1% бычьего казеина (Sigma, C4765-10ML), 250 мкМ IBMX (3-изобутил-1-метилксантин, Acros, кат. № 228420010) и 20 mM HEPES (Gibco, кат. № 15630) в 20 мкл аналитического буфера (конечная концентрация DMSO 0,5%). Через 30 минут инкубации при 37 °C выполняют количественное определение итогового увеличения внутриклеточного цАМФ, используя аналитический набор CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF (62AM4PEJ). Вкратце, уровни цАМФ в клетке определяют посредством добавления конъюгата цАМФ-d2 в буфере для лизиса клеток (10 мкл), с последующим добавлением антитела анти-цАМФ-сАМФ-Eu<sup>3+</sup>-криптата, также в буфере для лизиса клеток (10 мкл). Полученную конкурентную аналитическую смесь инкубируют в течение по меньшей мере 60 минут при комн. темп., затем считывают на приборе PerkinElmer Envision® при возбуждении при 320 нм и испускании при 665 нм и 620 нм. Единицы Envision (излучение при 665 нм / 620 нм × 10 000) обратно пропорционально количеству присутствующего цАМФ и пересчитаны в нМ цАМФ на лунку с применением стандартной кривой для цАМФ. Количество цАМФ, образованного (нМ) в каждой лунке, пересчитывают в процент от максимального ответа, наблюдаемого с человеческим

GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>. Относительное значение EC<sub>50</sub> и верхнее процентное значение (E<sub>max</sub>) рассчитывают анализом нелинейной регрессии, используя зависимость процента от максимального ответа от концентрации добавленного соединения, сглаженную по четырехпараметрическому логистическому уравнению. Значения EC<sub>50</sub> и E<sub>max</sub>, полученные при испытании соединений из примеров 1–80 в анализе цАМФ, описанном выше, с использованием клеток HEK293, экспрессирующих 581 и 104 фмоль/мг GLP-1, представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединения из примеров 1–80 являются агонистами человеческого рецептора GLP-1.

10 **Таблица 1. Клеточная линия HEK293 с плотностью экспрессии GLP-1R 581 фмоль/мг, внутриклеточный ответ цАМФ, относительные EC<sub>50</sub> и E<sub>max</sub>**

Пример	EC <sub>50</sub> нМ (станд. ош. среднего, n)	E <sub>max</sub> % (станд. ош. среднего, n)
1	19,8 (1,6, n = 11)	95 (2, n = 11)
2	8,05 (1,29, n = 8)	98 (3, n = 8)
3	44,1 (3,8, n = 7)	102 (4, n = 7)
4	90,6 (10, n = 7)	99,2 (4,28, n = 7)
5	6,58 (1,44, n = 7)	109 (4,36, n = 7)
6	166 (13,2, n = 8)	97,2 (3,39, n = 8)
7	20,1 (1,59, n = 6)	104 (2,31, n = 6)
8	168 (13,8, n = 6)	90,5 (2,66, n = 6)
9	1,8 (0,162, n = 8)	118 (3,15, n = 8)
10	35,3 (5,55, n = 6)	107 (3,33, n = 6)
11	35 (5,55, n = 6)	92 (3,95, n = 6)
12	20,2 (1,7, n = 8)	81,8 (2,72, n = 8)
13	120 (13,8, n = 6)	88,5 (14,6, n = 7)
14	72,3 (13,7, n = 6)	109 (9,07, n = 6)
15	6,74 (1,66, n = 7)	105 (3,52, n = 7)
16	1,95 (0,192, n = 7)	125 (5,59, n = 7)
17	10,5 (1,7, n = 4)	121 (4,32, n = 4)
18	50,3 (4,89, n = 7)	115 (1,06, n = 7)
19	55,4 (4,79, n = 8)	103 (2,54, n = 8)
20	58 (6,74, n = 6)	105 (2,78, n = 6)
21	35,1 (3,83, n = 4)	111 (2,5, n = 4)
22	2,86 (0,448, n = 7)	112 (3,81, n = 7)
23	69,3 (14,2, n = 9)	106 (4,01, n = 9)
24	2,34 (0,205, n = 5)	116 (1,38, n = 5)
25	317 (n = 1)	98,3 (n = 1)
26	1,66 (0,187, n = 7)	116 (5,67, n = 7)
27	50,7 (10,9, n = 5)	107 (4,75, n = 5)
28	98,4 (21,7, n = 5)	104 (3,43, n = 5)
29	262 (26,8, n = 4)	92,4 (5,22, n = 4)
30	35,6 (5,32, n = 5)	98,1 (3,78, n = 5)
31	70,1 (11,7, n = 4)	104 (10,4, n = 4)
32	178 (6,11, n = 3)	98,9 (4,91, n = 3)
33	40,8 (6,25, n = 4)	112 (3,19, n = 4)

34	167 (28,5, n = 4)	110 (2,24, n = 4)
35	95,8 (10,8, n = 3)	112 (3,26, n = 3)
36	44 (1,34, n = 4)	108 (7,43, n = 4)
37	179 (28,8, n = 4)	103 (3,15, n = 4)
38	300 (n = 1)	90,1 (n = 1)
39	244 (34,7, n = 4)	99 (1,85, n = 4)
40	42,4 (5,82, n = 4)	110 (6,38, n = 4)
41	184 (11,1, n = 4)	89,1 (3,96, n = 4)
42	187 (22,5, n = 3)	103 (8,87, n = 3)
43	48,6 (3,59, n = 5)	86,9 (3,5, n = 5)
44	4,14 (0,98, n = 5)	112 (6,25, n = 5)
45	2,4 (0,625, n = 4)	122 (3,53, n = 4)
46	7,23 (0,755, n = 3)	107 (8,58, n = 3)
47	25,1 (1,86, n = 3)	110 (4,79, n = 3)
48	11,2 (1,88, n = 3)	108 (3,83, n = 3)
49	2,33 (0,412, n = 4)	112 (3,83, n = 4)
50	38,1 (4,02, n = 4)	115 (4,45, n = 4)
51	41 (2,51, n = 4)	96,7 (6,62, n = 4)
52	58,4 (16,1, n = 3)	108 (6,21, n = 3)
53	77,8 (13,9, n = 4)	104 (11,3, n = 4)
54	440 (77,8, n = 3)	49,5 (2,94, n = 3)
55	8,94 (1,11, n = 5)	113 (3,06, n = 5)
56	55,8 (13,2, n = 4)	85 (6,71, n = 4)
57	440 (98,7, n = 4)	76,2 (1,11, n = 4)
58	0,633 (0,0868, n = 4)	109 (7,7, n = 4)
59	262 (29,5, n = 4)	90,9 (2,1, n = 4)
60	0,938 (0,191, n = 5)	109 (4,24, n = 5)
61	18,1 (3,3, n = 4)	110 (7,36, n = 4)
62	285 (46,7, n = 5)	62,2 (3,62, n = 5)
63	29,9 (19,1, n = 3)	101 (6,22, n = 3)
64	2,13 (0,188, n = 4)	110 (3,43, n = 4)
65	1,86 (0,365, n = 4)	110 (7,21, n = 4)
66	13,4 (n = 1)	118 (n = 1)
67	2,13 (0,342, n = 4)	117 (6,32, n = 4)
68	6,82 (n = 1)	115 (n = 1)
69	59,8 (3,77, n = 6)	71,6 (2,93, n = 6)
70	3,11 (n = 1)	92,3 (n = 1)
71	138 (9,94, n = 4)	68,4 (8,91, n = 4)
72	92,5 (11,8, n = 6)	106 (4,95, n = 6)
73	21,3 (3,51, n = 3)	106 (4,39, n = 3)
74	155 (n = 1)	92,1 (n = 1)
75	6,33 (1,29, n = 4)	93,9 (3,91, n = 4)
76	102 (33,1, n = 2)	99,9 (1,36, n = 2)
77	193 (18,9, n = 3)	107 (7,26, n = 3)



78	95,8 (10,1, n = 4)	99,8 (4,21, n = 4)
79	369 (20, n = 3)	34,7 (5,13, n = 3)
80	130 (25,3, n = 3)	84,1 (3,1, n = 3)

**Таблица 2. Клеточная линия НЕК293 с плотностью экспрессии GLP-1R 104 фмоль/мг, внутриклеточный ответ цАМФ, относительные  $EC_{50}$  и  $E_{max}$**

Пример	$EC_{50}$ нМ (станд. ош. среднего, n)	$E_{max}$ % (станд. ош. среднего, n)
1	59,7 (9,9, n = 7)	71 (3, n = 7)
2	17,5 (3,7, n = 5)	72 (2, n = 5)
3	132 (19, n = 7)	84 (4, n = 7)
4	384 (87,1, n = 7)	78,7 (1,84, n = 7)
5	22,3 (5,33, n = 7)	81,6 (2,84, n = 7)
6	1020 (200, n = 8)	89,1 (2,35, n = 8)
7	96,8 (19,6, n = 6)	92,9 (1,68, n = 6)
8	815 (133, n = 6)	81,5 (3,83, n = 6)
9	5,44 (0,474, n = 8)	83,1 (1,67, n = 8)
10	147 (22, n = 6)	88,9 (4,9, n = 6)
11	194 (15,5, n = 6)	81 (1,79, n = 6)
12	66,3 (3,11, n = 8)	46,4 (3,52, n = 8)
13	542 (54, n = 6)	74,7 (12,7, n = 7)
14	228 (29, n = 6)	82,5 (2,49, n = 6)
15	26,4 (3,64, n = 7)	82,8 (2,7, n = 7)
16	4,02 (0,333, n = 5)	86,7 (2,6, n = 5)
17	38,4 (5,56, n = 4)	84,6 (6,33, n = 4)
18	169 (17,1, n = 7)	94,9 (4,24, n = 7)
19	197 (26,1, n = 8)	83 (2,25, n = 8)
20	226 (33,6, n = 5)	89,9 (3,24, n = 5)
21	133 (25,9, n = 4)	95,6 (3,62, n = 4)
22	10,6 (1,75, n = 7)	80,9 (2,76, n = 7)
23	344 (68,7, n = 9)	83,7 (3,25, n = 9)
24	6,6 (1,03, n = 4)	89,6 (3,8, n = 4)
25	703 (n = 1)	62,1 (n = 1)
26	5,64 (0,655, n = 7)	91,3 (3,5, n = 7)
27	165 (25,4, n = 5)	82,5 (5,93, n = 5)
28	287 (33,3, n = 5)	74,9 (4,14, n = 5)
29	562 (66,1, n = 4)	59,2 (6,36, n = 4)
30	118 (17,3, n = 5)	77,1 (4,75, n = 5)
31	251 (33,7, n = 4)	88,8 (2,84, n = 4)
32	530 (20,8, n = 3)	70,9 (3,4, n = 3)
33	111 (26,1, n = 4)	85 (2,39, n = 4)
34	616 (78,2, n = 4)	82,3 (4,5, n = 4)
35	385 (8,61, n = 3)	88,1 (2,92, n = 3)
36	149 (12,1, n = 4)	80 (3,2, n = 4)

37	506 (57,1, n = 4)	79,7 (3,52, n = 4)
38	613 (n = 1)	56,9 (n = 1)
39	762 (84,7, n = 4)	76,6 (5,29, n = 4)
40	154 (24,3, n = 4)	85,9 (4,29, n = 4)
41	713 (103, n = 4)	60,3 (4,83, n = 4)
42	539 (35,5, n = 3)	66,4 (4,88, n = 3)
43	194 (29,9, n = 5)	72 (5,72, n = 5)
44	16,4 (5,58, n = 5)	85,5 (3,02, n = 5)
45	7,57 (1,86, n = 4)	87,9 (3,62, n = 4)
46	24,6 (5,48, n = 3)	91,7 (2,68, n = 3)
47	116 (15,4, n = 3)	108 (2,18, n = 3)
48	31,5 (2,81, n = 3)	86,8 (6,89, n = 3)
49	8,39 (1,12, n = 4)	85,5 (4,12, n = 4)
50	128 (18,8, n = 4)	82,8 (5,92, n = 4)
51	152 (17,9, n = 4)	77,1 (8,25, n = 4)
52	153 (27,5, n = 3)	84,3 (1,76, n = 3)
53	293 (62,7, n = 4)	58 (7,97, n = 4)
54	654 (62,6, n = 3)	18,3 (5, n = 3)
55	22,8 (2,26, n = 5)	84,8 (5,59, n = 5)
56	131 (27,6, n = 4)	41,7 (3,43, n = 4)
57	1030 (212, n = 4)	42,1 (2,24, n = 4)
58	1,62 (0,195, n = 4)	90 (6,63, n = 4)
59	515 (38,2, n = 4)	48,4 (6,45, n = 4)
60	2,99 (0,356, n = 5)	87,9 (4,63, n = 5)
61	79,1 (10,5, n = 4)	93,2 (9,3, n = 4)
62	737 (41,9, n = 5)	32,9 (3,9, n = 5)
63	112 (72,1, n = 3)	81,1 (4,02, n = 3)
64	5,53 (0,884, n = 4)	87,3 (2,6, n = 4)
65	4,62 (0,69, n = 4)	98,2 (2,37, n = 4)
66	54,5 (n = 1)	82,5 (n = 1)
67	6,88 (0,996, n = 4)	91,6 (2,82, n = 4)
68	8,72 (n = 1)	98,5 (n = 1)
69	103 (14,3, n = 5)	26,6 (3,01, n = 5)
70	12,6 (n = 1)	95 (n = 1)
71	598 (61,9, n = 4)	52,1 (9,13, n = 4)
72	348 (33,8, n = 6)	90,4 (4,48, n = 6)
73	68,5 (2,21, n = 3)	84,1 (3,4, n = 3)
74	533 (n = 1)	73,3 (n = 1)
75	17,4 (3,1, n = 4)	71,6 (8,14, n = 4)
76	359 (113, n = 2)	78,2 (7,88, n = 2)
77	724 (42,4, n = 3)	83 (5,01, n = 3)
78	248 (12,6, n = 4)	74,1 (3,39, n = 4)
79	648 (47,3, n = 3)	9,53 (2,66, n = 3)
80	303 (26, n = 3)	56 (5,21, n = 3)

EC<sub>50</sub>, нМ — геометрическое среднее, затем станд. ош. среднего (метод дельта), в скобках — количество наблюдений.

E<sub>max</sub>, % = арифметическое среднее, затем ± станд. ош. среднего с количеством наблюдений в скобках для процента максимального ответа на GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> в hGLP-1R

5

### Анализ рекрутирования β-аррестина в GLP-1R клетках CHO

Активированные рецепторы, сопряженные с G-белком, могут взаимодействовать с семейством сигнальных белков β-аррестина. Эффективность соединений в отношении индуцированного GLP-1R рекрутирования аррестина определяют с использованием подхода комплементации ферментных фрагментов PathHunter, как описано (von Degenfeld *et al.*, FASEB J., 2007 (14):3819-26 и Hamdouchi *et al.*, J. Med Chem., 2016 59(24):10891-10916). Клетки CHO-K1, экспрессирующие человеческий GLP-1R, меченный Pro-Link, и β-аррестин-2, меченный ферментативным акцептором, могут быть получены из DiscoverX и получены в виде готовых к анализу замороженных клеток. Тестируемые соединения растворяют в DMSO, а последовательные разведения проводят с использованием акустического дозатора Echo (LabCyte). Среда для анализа представляет собой буфер для анализа клеток PathHunter (DiscoverX), содержащий 0,1% гидролизованного казеина (мас./об.) (Sigma). 100 нл раствора исследуемого соединения диспергируют в 10 мкл среды для анализа в 384-луночной планшете, а затем добавляют 10 мкл клеток в среде для анализа, чтобы получить 5000 клеток на лунку. Планшеты инкубируют в течение 90 минут в инкубаторе 37 °C / 5% CO<sub>2</sub>, добавляют 10 мкл детекторного реагента PathHunter (DiscoverX) и планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин. Измеряют сигнал люминесценции. Кривые концентрация соединения-эффект аппроксимируют четырехпараметрической логистической моделью для расчета эффективности в виде EC<sub>50</sub> и процентного максимума (E<sub>max</sub>). Нормализацию данных до % стимуляции выполняют с использованием DMSO и GLP-1 (7-36) в качестве минимального и максимального контролей (Campbell *et al.*, Assay Guidance Manual 2017). Эффективность соединения в образце в отношении стимулирования индуцированного GLP-1R рекрутирования β-аррестина представлена в таблице 3.

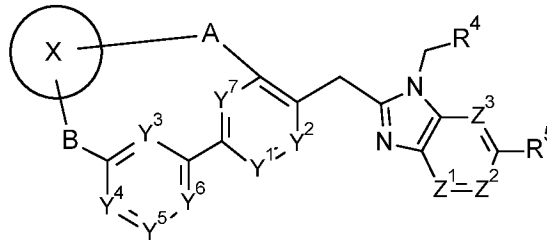
25

**Таблица 3. Индуцированное hGLP1R рекрутирование β-аррестина-2, относительные EC<sub>50</sub> и E<sub>max</sub>**

Пример	EC <sub>50</sub> нМ (станд. ош. среднего, n)	E <sub>max</sub> % (станд. ош. среднего, n)
1	213 (36,7, n = 9)	42,9 (1,85, n = 9)
2	133 (6,65, n = 7)	52,7 (1,78, n = 7)
3	320 (29,4, n = 7)	34 (2,44, n = 7)
12	> 49 500 (n = 1)	9,47 (1,44, n = 7)

Формула изобретения

1. Соединение формулы:

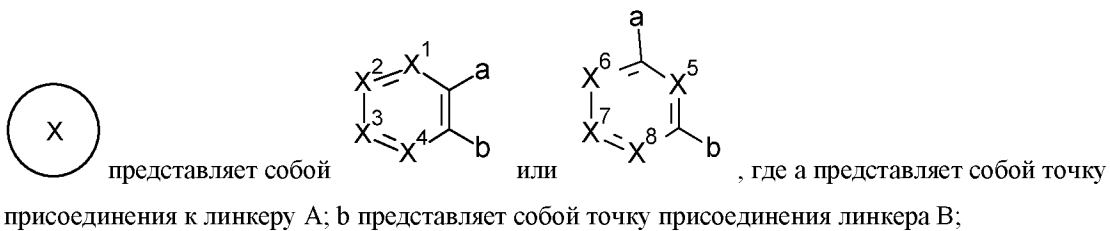


5 где  $-A-$  представляет собой  $-CR^aR^bCR^aR^bCR^bR^bO-$ ,  $-OCR^bR^bCR^aR^bCR^aR^b-$ ,  $-OCR^bR^bCR^bR^bO-$ ,  $-CR^aR^bCR^bR^bOCR^bR^b-$ ,  $-CR^bR^bOCR^bR^bCR^aR^b-$ ,  $-CR^bR^bOCR^bR^b-$ ,  $-CR^aR^bCR^bR^bO-$  или  $-OCR^bR^bCR^aR^b-$ ;

$R^a$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген,  $C_1-C_2$  алкил, OH или  $C_1-C_3$  алкокси;

10

$R^b$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или  $C_1-C_2$  алкил;

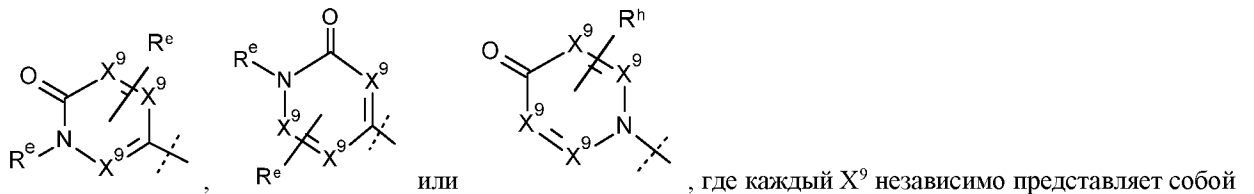


15  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^1$ , причем не более чем два из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  представляют собой N и не более чем два из  $X^1, X^2, X^3$  и  $X^4$  представляют собой  $CR^1$ ;

$X^5$  представляет собой N, CH или  $CR^{1a}$ ,  $X^6, X^7$  и  $X^8$  независимо представляют собой N, CH или  $CR^1$ , причем не более чем два из  $X^5, X^6, X^7$  и  $X^8$  представляют собой N и не более чем два из  $X^5, X^6, X^7$  и  $X^8$  представляют собой  $CR^{1a}$  или  $CR^1$ ;

20

$R^1$  в каждом случае независимо представляет собой CN; галоген;  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный OH;  $C_1-C_3$  галогеналкил;  $C_1-C_3$  алкокси;  $C_3-C_5$  циклоалкил;  $-SO_2C_1-C_3$  алкил;



25 CH или N и не более чем один  $X^9$  в кольце представляет собой N, каждый  $R^e$  независимо выбран из: H,  $C_1-C_3$  галогеналкила, галогена,  $C_3-C_5$  циклоалкила и  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного OH,  $R^h$  представляет собой H,  $C_1-C_3$  галогеналкил, галоген,  $C_3-C_5$  циклоалкил, OH,  $-NR^cR^d$  или  $C_1-C_3$  алкил, необязательно замещенный OH;

5- или 6-членный гетероарил или фенил, причем указанный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из:  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_3-C_5$  циклоалкила,  $-CH_2-C_3-$

30

C<sub>5</sub> циклоалкила, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси, CN, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного OH;

- 5 R<sup>1a</sup> представляет собой CN; галоген; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный OH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси;

-B- представляет собой -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>NH-;

- 10 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>2</sup>, причем не более чем один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup> представляет собой N и не более чем два из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> и Y<sup>7</sup> представляют собой CR<sup>2</sup>;

Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>2</sup>, причем не более чем два из Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> представляют собой N и не более чем два из Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> и Y<sup>6</sup> представляют собой CR<sup>2</sup>;

15

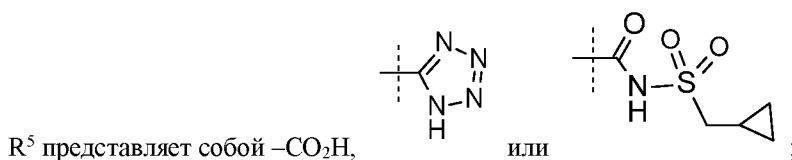
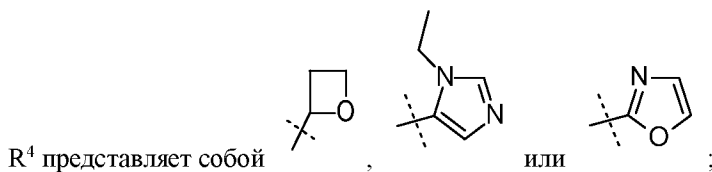
R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген или метил;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> независимо представляют собой N, CH или CR<sup>3</sup>, причем не более чем два из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляют собой N и не более чем два из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляют собой CR<sup>3</sup>;

20

R<sup>3</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил; -OC<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкилом; -OC<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкилом; или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из: C<sub>1</sub>-

- 25 C<sub>2</sub> алкокси, OH, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, CN, галогена или 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом;



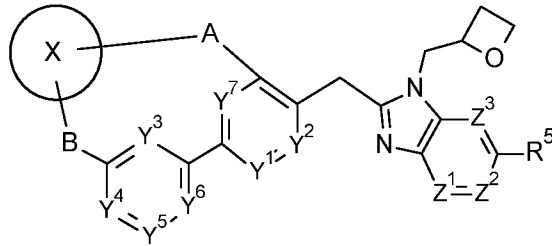
- 30 R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>f</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; и

- 35 R<sup>g</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил;

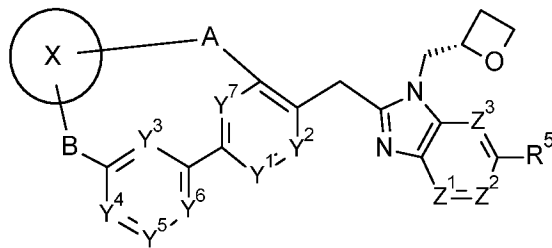
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой формулу:



5 или его фармацевтически приемлемая соль.

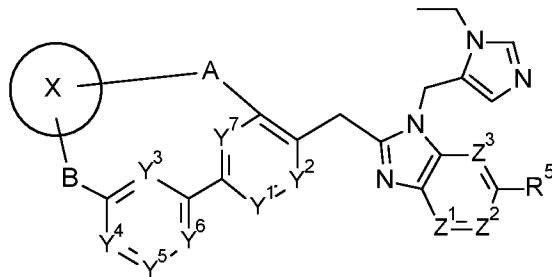
3. Соединение по п. 2, представляющее собой формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10

4. Соединение по п. 1, представляющее собой формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

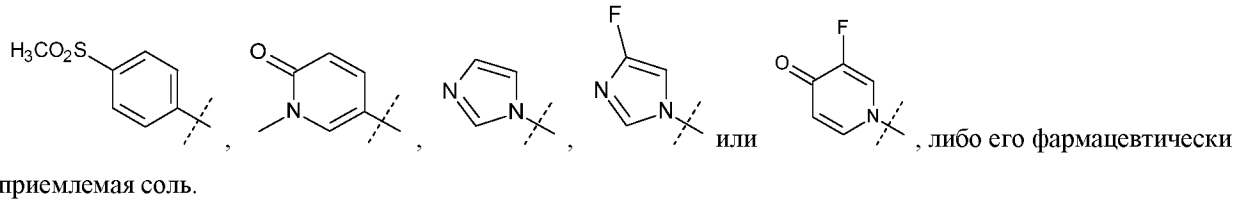
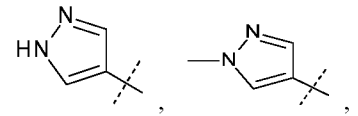
15 5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором



6. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH и X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль.

20

7. Соединение по п. 6, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CN, Cl, F, CF<sub>3</sub>,



приемлемая соль.

5 8. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup> представляет собой N; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 8, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>, или его фармацевтически приемлемая соль.

10

10. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; и X<sup>2</sup> представляет собой N.

11. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; и X<sup>3</sup> представляет собой N.

15

12. Соединение по п. 11, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; X<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>; X<sup>4</sup> представляет собой N.

20

14. Соединение по п. 13, в котором R<sup>1</sup> представляет собой CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

25 15. Соединение по п. 5, в котором X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой CH; а X<sup>2</sup> и X<sup>4</sup> представляют собой CR<sup>1</sup>.

16. Соединение по п. 15, в котором каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl и CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

30 17. Соединение по любому из пп. 1–4, в котором



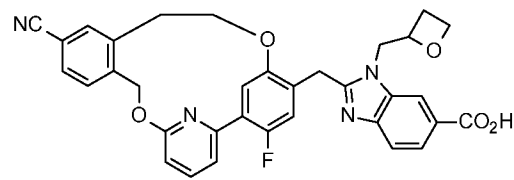
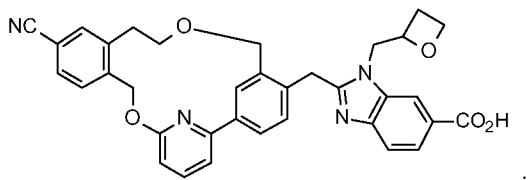
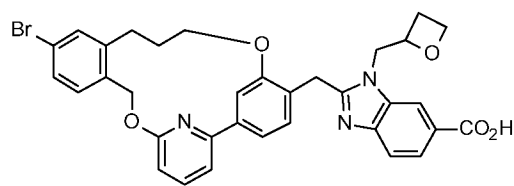
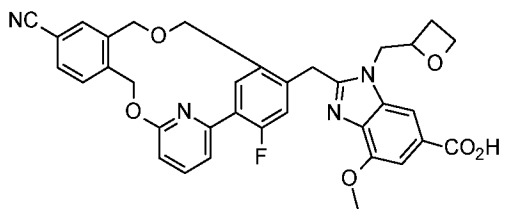
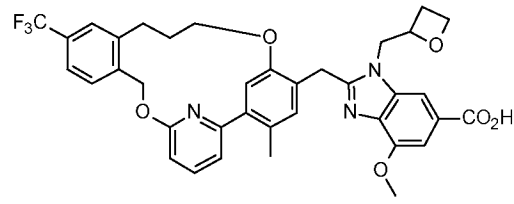
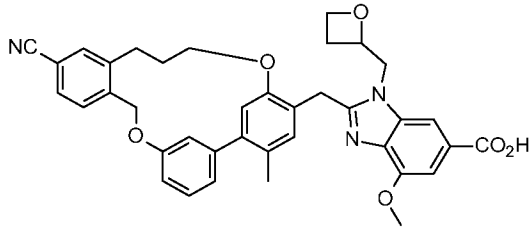
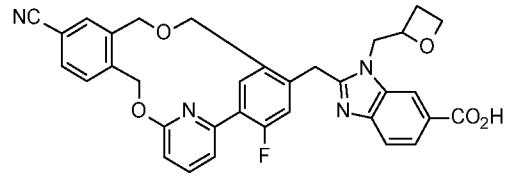
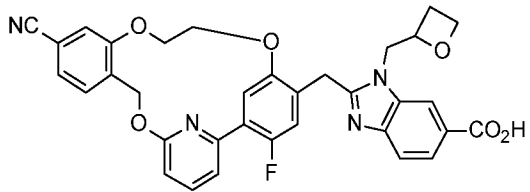
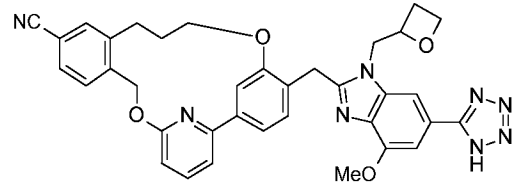
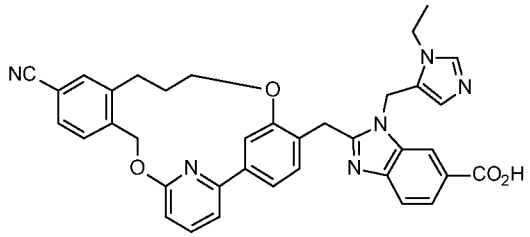
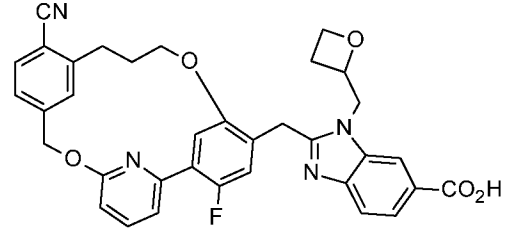
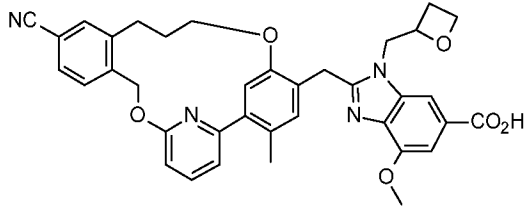
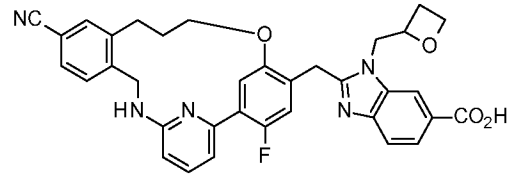
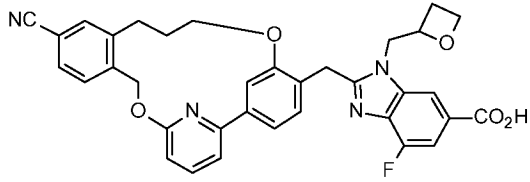
представляет собой , или его фармацевтически приемлемая соль.

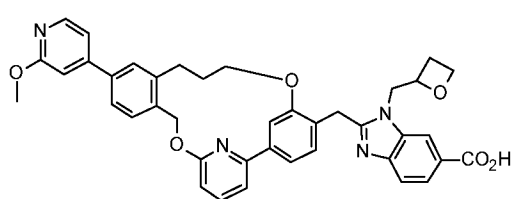
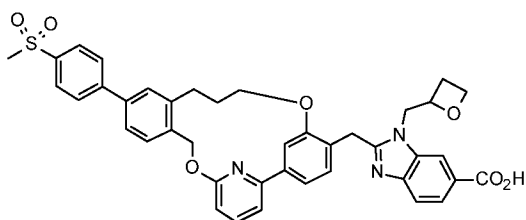
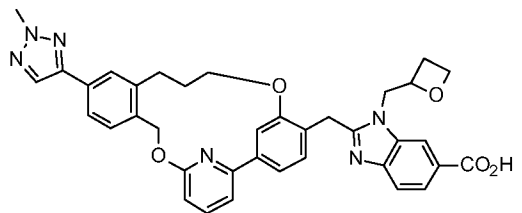
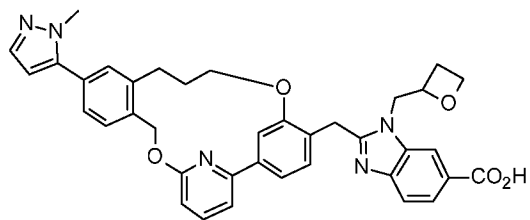
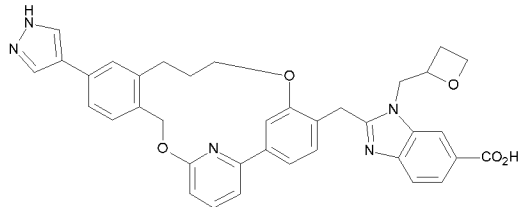
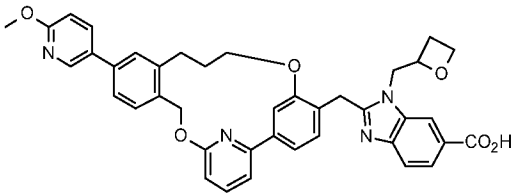
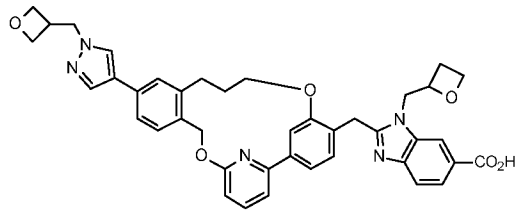
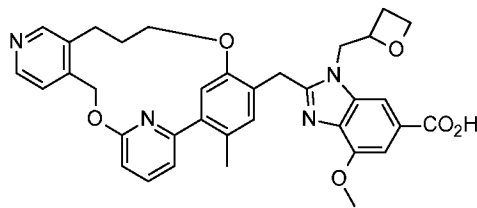
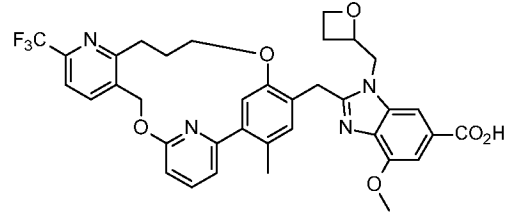
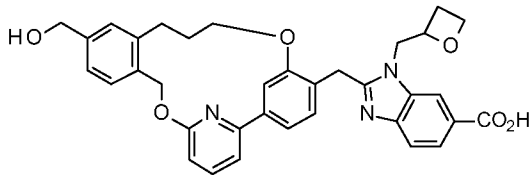
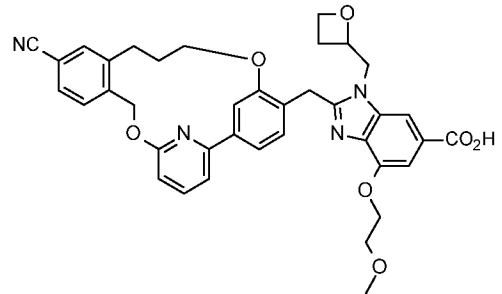
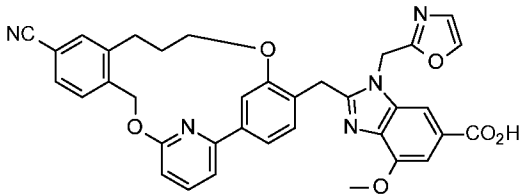
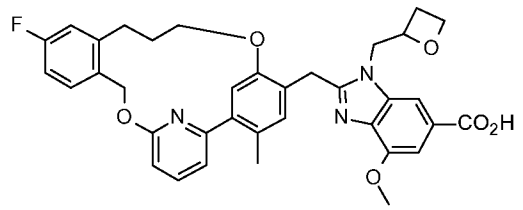
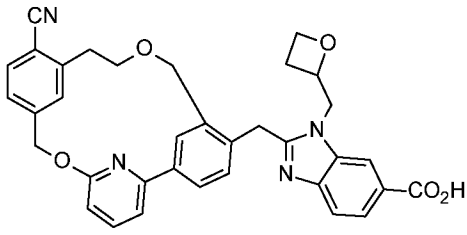
18. Соединение по п. 17, в котором X<sup>5</sup>, X<sup>7</sup> и X<sup>8</sup> представляют собой CH и X<sup>6</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>, или его фармацевтически приемлемая соль.

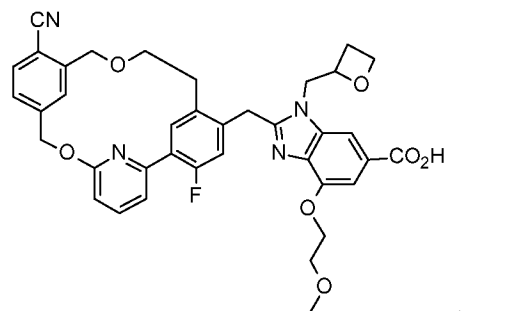
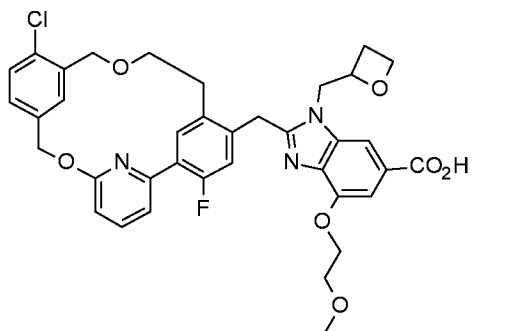
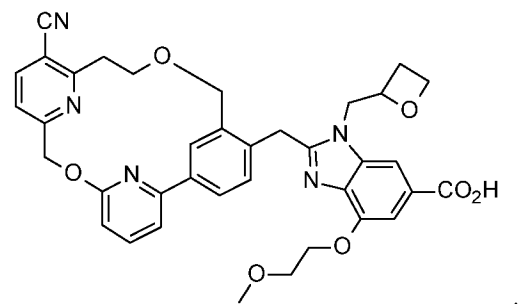
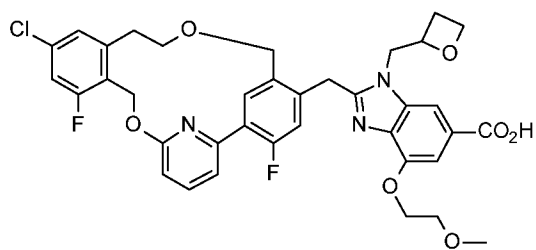
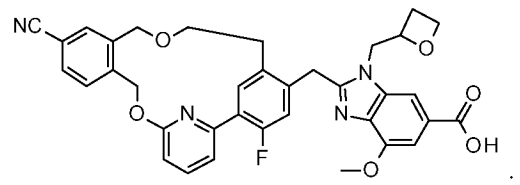
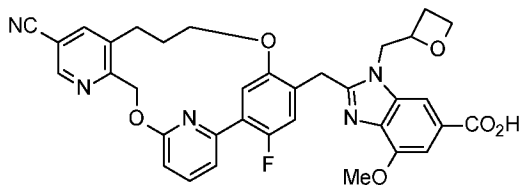
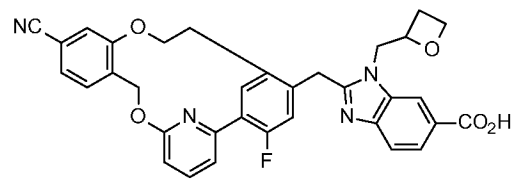
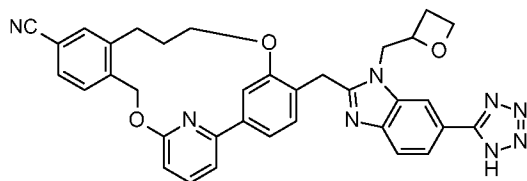
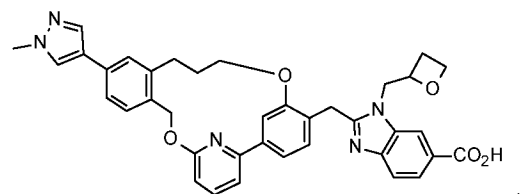
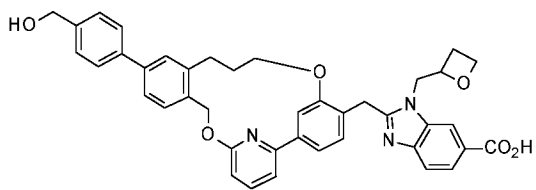
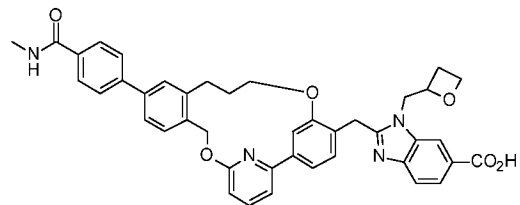
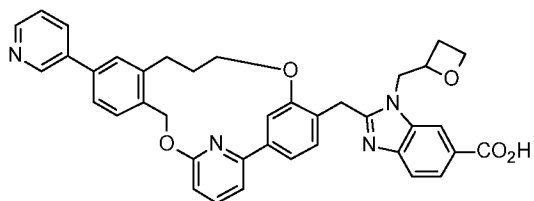
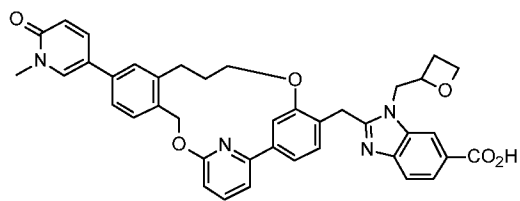
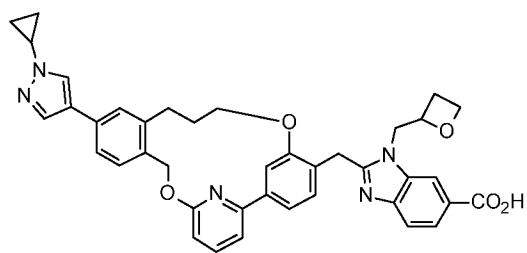
19. Соединение по п. 18, в котором  $R^1$  представляет собой CN, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 5 20. Соединение по п. 19, в котором  $X^5$  представляет собой N;  $X^6$  представляет собой  $CR^1$ ; а  $X^7$  и  $X^8$  представляют собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.
21. Соединение по п. 20, в котором  $R^1$  представляет собой CN, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 10 22. Соединение по любому из пп. 1–21, в котором –A– представляет собой  $-CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2-$ ,  $CH_2OCH_2CH_2-$  или  $-CF_2CH_2OCH_2-$ , либо его фармацевтически приемлемая соль.
- 15 23. Соединение по любому из пп. 1–22, в котором –B– представляет собой  $-CH_2O-$ , или его фармацевтически приемлемая соль.
24. Соединение по любому из пп. 1–23, в котором  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^7$  все представляют собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 20 25. Соединение по любому из пп. 1–23, в котором  $Y^1$  представляет собой  $CR^2$ ,  $Y^2$  представляет собой CH,  $Y^7$  представляет собой CH и  $R^2$  представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.
26. Соединение по любому из пп. 1–23, в котором  $Y^1$  представляет собой  $CR^2$ ,  $Y^2$  представляет собой CH,  $Y^7$  представляет собой CH и  $R^2$  представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 25 27. Соединение по любому из пп. 1–26, в котором  $Y^3$  представляет собой N; и  $Y^4$ ,  $Y^5$  представляют собой CH; и  $Y^6$  представляет собой CH или  $CR^2$ , или его фармацевтически приемлемая соль.
- 30 28. Соединение по п. 27, в котором  $Y^6$  представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.
29. Соединение по п. 27, в котором  $Y^6$  представляет собой  $CR^2$  и  $R^2$  представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 35 30. Соединение по любому из пп. 1–26, в котором  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  и  $Y^6$  все представляют собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.
31. Соединение по любому из пп. 1–30, в котором  $Z^1$  представляет собой CH или  $CR^3$ , или его фармацевтически приемлемая соль.
- 40

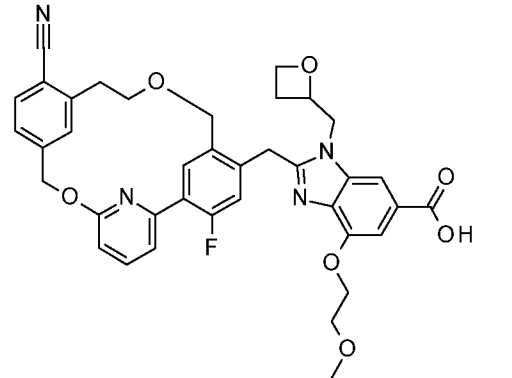
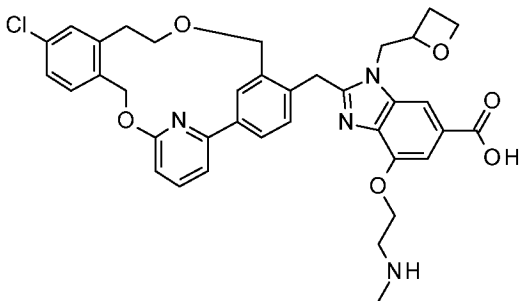
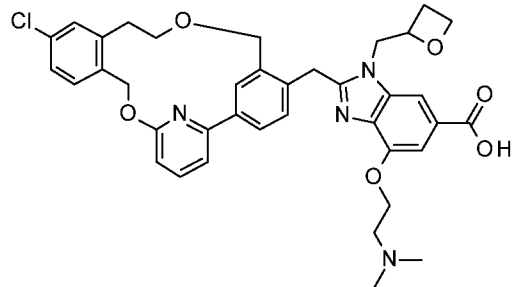
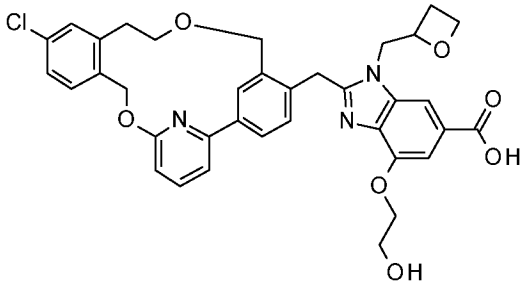
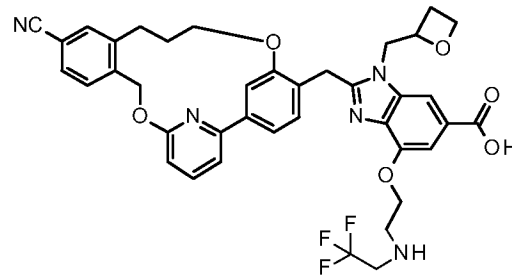
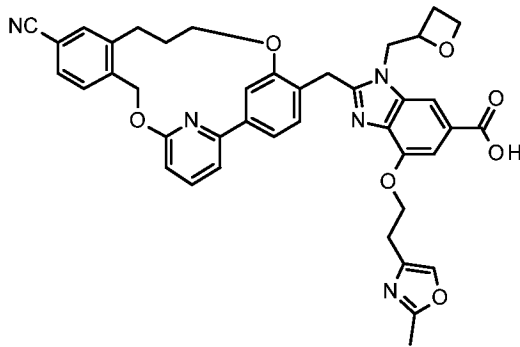
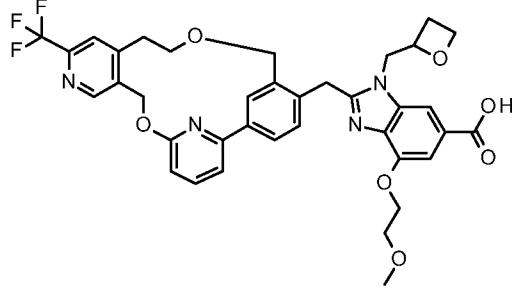
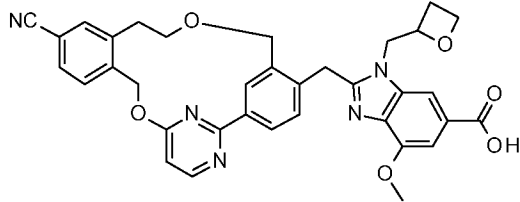
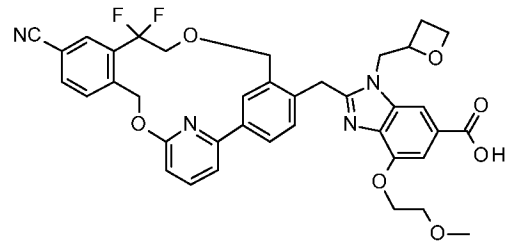
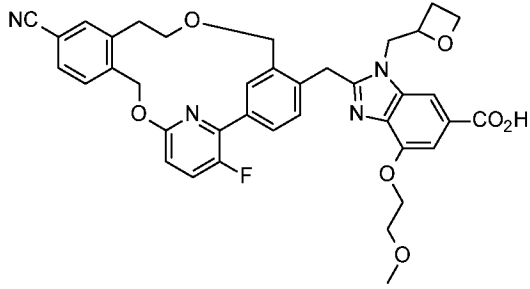


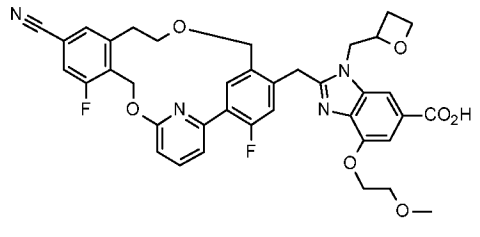
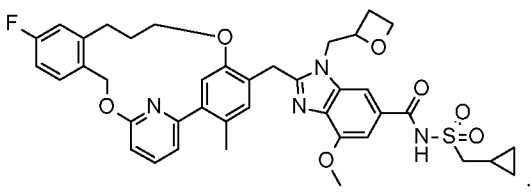
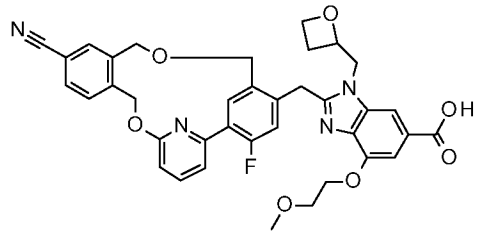
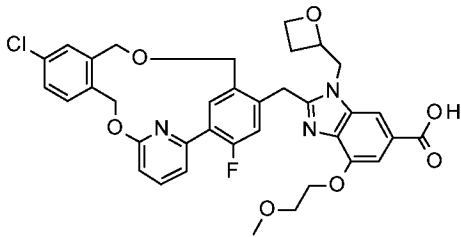
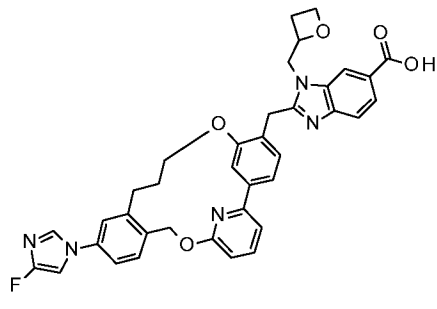
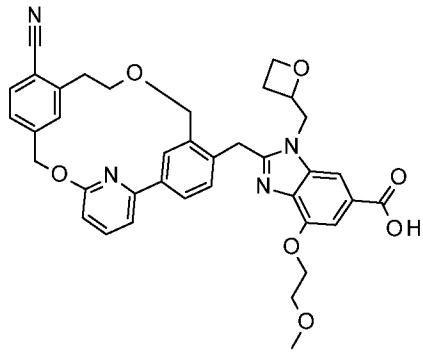
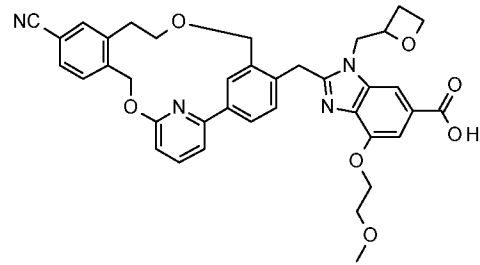
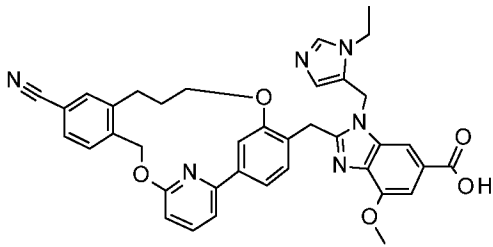
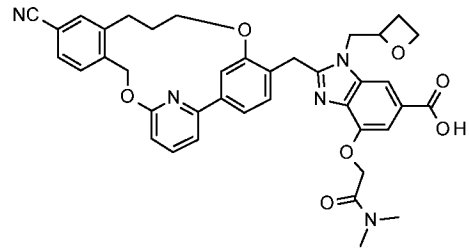
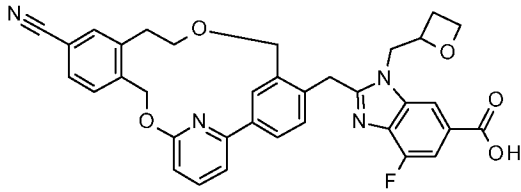
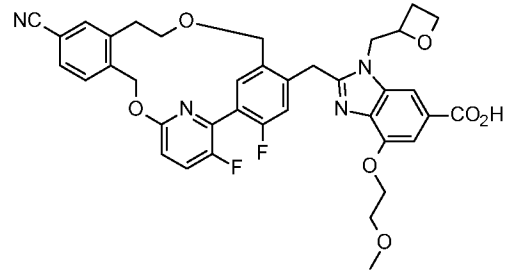
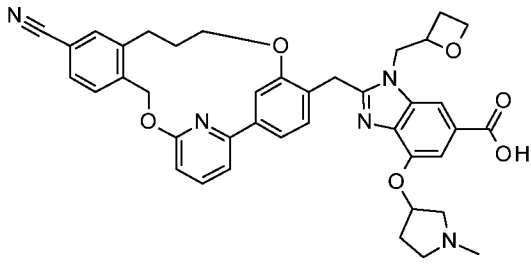


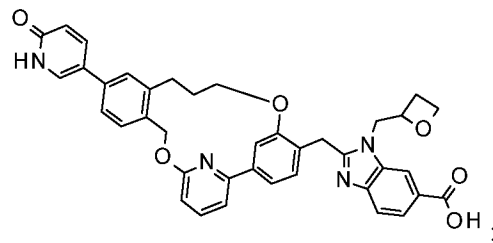
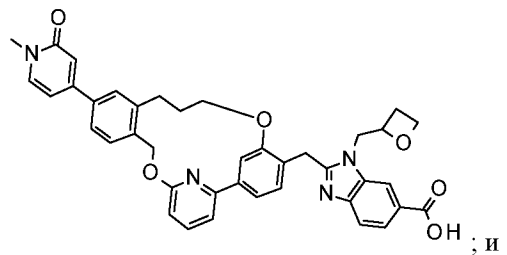
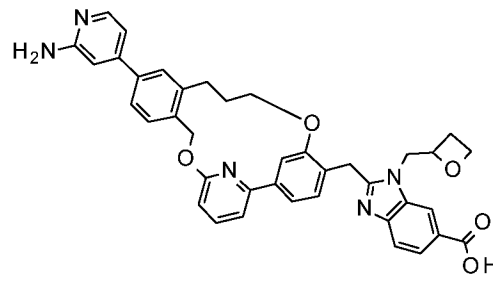
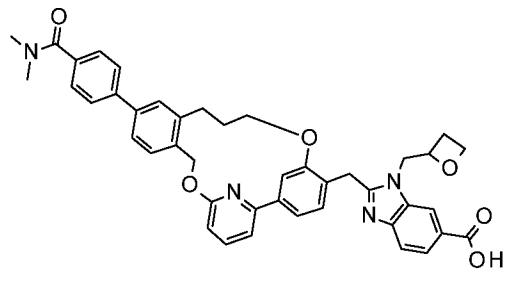
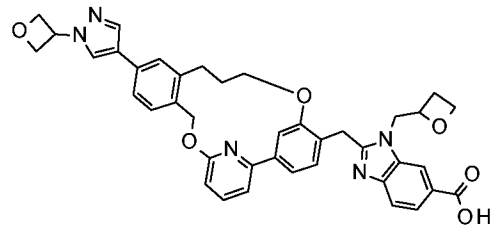
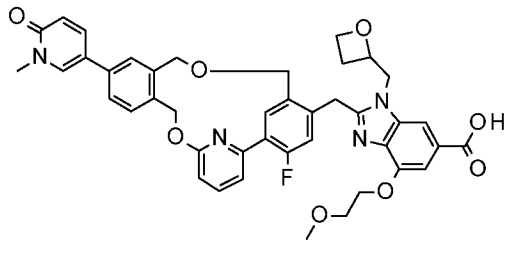
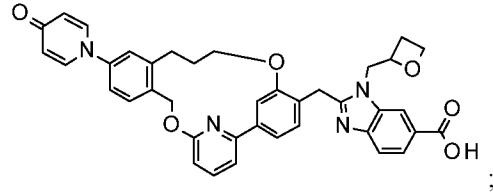
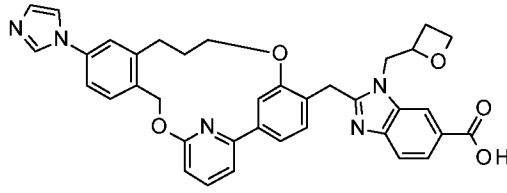
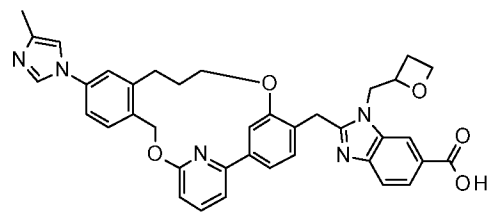
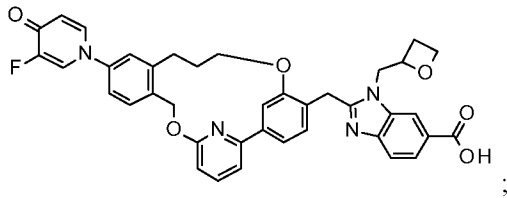












или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–38 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.
40. Способ лечения сахарного диабета II типа у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемой соли.
41. Способ снижения уровней глюкозы в крови пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ лечения гипергликемии у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемой соли.
43. Способ по любому из пп. 40–42, в котором соединение вводят перорально.
- 5
44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–38 для применения в терапии.
45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–38 для применения в
- 10 лечении сахарного диабета II типа.
46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–38 для применения в снижении уровней глюкозы в крови.
- 15 47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–38 для применения в лечении гипергликемии.
48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 44–47, причем соединение вводят перорально.
- 20 49. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–38 в производстве лекарственного средства для лечения сахарного диабета II типа.
50. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–38 в
- 25 производстве лекарственного средства для снижения уровней глюкозы в крови.
51. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–38 в производстве лекарственного средства для лечения гипергликемии.