

(19)



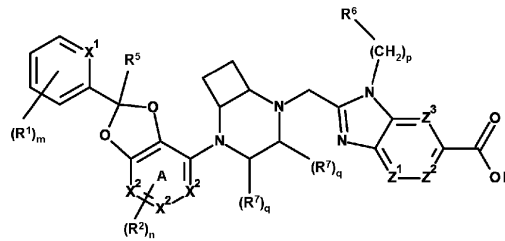
Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490806 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.18(22) Дата подачи заявки
2022.10.04(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)(54) ОПРЕДЕЛЕННЫЕ 2,5-ДИАЗАБИЦИКЛО[4.2.0]ОКТАНЫ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА GLP-1(31) 63/262,105; 63/264,441
(32) 2021.10.05; 2021.11.23
(33) US
(86) PCT/EP2022/077530
(87) WO 2023/057427 2023.04.13
(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)(72) Изобретатель:
Полла Магнус, Бергман Хоаким,
Сунделл Йохан, Брональт Йонас,
Раткова Екатерина, Каянус Йохан,
Йоханссон Магнус (SE)
(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты определенные 2,5-дизабицикло[4.2.0]октаны формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли вместе с композициями, содержащими их, и их применение в терапии. Соединения представляют собой модуляторы рецептора GLP-1 и, таким образом, особенно применимы в лечении или профилактике сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний, например диабета 2 типа.



A1

202490806

202490806

A1

ОПРЕДЕЛЕННЫЕ 2,5-ДИАЗАБИЦИКЛО[4.2.0]ОКТАНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА GLP-1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Область техники относится к определенным 2,5-диазабицикло[4.2.0]октанам, их применению в лечении сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний, например, диабета 2 типа, и фармацевтическим композициям, содержащим их.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ожирение и диабет 2 типа (T2D) представляют собой основные и растущие проблемы, связанные со здоровьем, во всем мире (*Lancet*, **2014**, 9922, 1068-1083). Два заболевания в сильной степени ассоциированы друг с другом, при этом ожирение предшествует развитию инсулинорезистентности и T2D. T2D ассоциирован с несколькими сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистое заболевание, почечное заболевание, гипертензию, инсульт, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH) (*Lancet*, **2005**, 9468, 1415-1428).

Инкретиновые гормоны, включая GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и GIP (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид) представляют собой кишечные пептиды, которые секретируются после поглощения питательных веществ и стимулируют секрецию инсулина (*Diabetes Obes Metab.*, **2018**, 20(Suppl.1), 5-21). Секреция GLP-1 в кишечнике нарушена у субъектов с ожирением, что может указывать на роль в патофизиологии ожирения (*Regulatory Peptides*, **2004**, 122, 209-217).

GLP-1 секретируется из L-клеток в нижнем отделе кишечника в ответ на поглощение пищи. GLP-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы глюкозозависимым образом (*Diabetologia*, **1993**, 36, 741-744). GLP-1 также ингибирует секрецию глюкагона, обеспечивает снижение аппетита и замедление процесса опорожнения кишечника. Рецептор GLP-1 также присутствует в сердце, почках и иммунной системе, и было показано, что его активация обеспечивает снижение кровяного давления, повышение натрийуреза и снижение воспаления.

GLP-1 представляет собой пептид из 37 аминокислот, посттрансляционно преобразованный из проглюкагона, полипептида-предшественника из 158 аминокислот (www.uniprot.org, статья о проглюкагоне P01275). Также из проглюкагона происходят несколько других пептидов, и они преобразуются тканеспецифическим образом, в том числе глюкагон и оксинтомодулин. GLP-1 имеет очень короткий период полужизни *in vivo*, поскольку он быстро разрушается дипептидилпептидазой 4 (DPP-IV) (*Front. Endocrinol.* **2019**, 10, Article 260, 1-10).

Лекарственные препараты на основе инкретина, снижающие уровень глюкозы и вес тела, включают агонисты рецептора GLP-1, ингибиторы DPP-IV и совсем недавно также комбинации агонистов GLP-1 и агонистов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP) (*Peptides*, 2020, 125, Article 170202). Традиционные аналоги GLP-1 представляют собой пептидные гормоны, которые были модифицированы с минимизацией расщепления DPP-IV и вводятся в виде инъекционных средств. Первый пептид GLP-1 для перорального применения был недавно одобрен, но его биологическая доступность является низкой, и лекарственное средство необходимо вводить натощак за 30 мин до потребления питательных веществ, что может ограничивать степень соблюдения пациента предписанного режима (*JAMA*, 2017, 318(15), 1460-1470). Инъекционные пептиды демонстрируют повышенную эффективность по сравнению с пептидами для перорального применения, но ограничены путем введения. Низкомолекулярные агонисты рецептора GLP-1 находятся в разработке у нескольких компаний, и ожидается, что они обеспечат терапевтическую пользу по сравнению с пептидными средствами терапии, которые применялись ранее в стандартном способе лечения.

Было показано, что фармакологическая стимуляция рецептора GLP-1 обеспечивала значительное снижение уровней HbA1c с получением долговременного снижения веса и снижения кровяного давления. Было также показано, что агонисты рецептора GLP-1 снижают частоту сердечно-сосудистых событий и обеспечивают увеличение продолжительности жизни у пациентов с высоким риском T2D и, следовательно, рекомендуются Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской Ассоциацией по диабету (ADA) у пациентов с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистого заболевания (CVD), независимо от гликемического контроля пациентов (*Diabetes Care*, 2020, 43, 487-493).

Остается необходимость в легко применяемом предупреждении и/или лечении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний.

В WO 2018/109607 раскрыты 6-карбоновые кислоты бензимидазолов и 4-аза-, 5-аза-, 7-аза- и 4,7-диазабензимидазолы в качестве агонистов рецептора GLP-1, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В WO 2019/239319 и WO 2019/239371 раскрыты 6-карбоновые кислоты бензимидазолов и 4-аза-, 5-аза- и 7-азабензимидазолов в качестве агонистов рецептора GLP-1, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В WO 2020/103815 раскрыты соединения, представляющие собой агонисты рецептора GLP-1, и фармацевтические композиции на их основе для применения в лечении, например, сахарного диабета 2 типа, преддиабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и сердечно-сосудистого заболевания.

В WO 2020/207474 раскрыты соединения, представляющие собой агонисты рецептора GLP-1, и фармацевтические композиции на их основе для применения в лечении, например, сахарного диабета 2 типа, преддиабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и сердечно-сосудистого заболевания.

В WO 2020/234726 раскрыты комбинации соединений, представляющих собой агонисты рецептора GLP-1, и фармацевтические композиции на их основе, и ингибитор ацетил-СоА карбоксилазы (АСС), или ингибитор диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT2), или ингибитор кетогексокиназы (КНК), или агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) для применения в лечении, например, сахарного диабета 2 типа, преддиабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и связанных заболеваний.

В WO 2020/263695 раскрыты агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и варианты терапевтического применения соединений для лечения сахарного диабета II типа.

В WO 2021/081207 раскрыты соединения, которые связываются с рецептором глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R) и действуют в качестве его агонистов или модуляторов и действуют в качестве агонистов или модуляторов GLP-1R. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или состояний с помощью указанных соединений.

В WO 2021/018023 раскрыты соединения для модулирования рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и их фармацевтическое применение.

В WO 2021/096284 и WO 2021/096304 раскрыты соединения, которые действуют в качестве агонистов рецептора GLP-1, для применения в качестве терапевтических средств для метаболических заболеваний.

В WO 2021/112538 раскрыты соединения, которые служат в качестве агониста рецептора GLP-1 и могут быть применимыми в предупреждении или лечении заболевания, ассоциированного с активностью GLP-1.

В WO 2021/154796 раскрыты агонисты GLP-1R и композиции, способы и наборы на их основе. Такое соединения в общем применимы для лечения GLP-1R-опосредованного заболевания или состояния.

В WO 2021/160127 раскрыты агонисты GLP-1, фармацевтические композиции и способы их применения.

В WO 2021116874 раскрыты твердые формы 2-[[4-[(S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил]пиперидин-1-ил]метил]-1-[[[(S)-оксетан-2-ил]метил]-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, соли 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-амин для фармацевтического применения.

В CN 113493447A раскрыто соединение, которое может применяться в качестве агониста рецептора GLP-1. В WO 2021197464 раскрыты конденсированные производные имидазола, способы получения и медицинское применение в качестве терапевтического средства, особенно в качестве агонистов рецептора GLP-1.

В CN 113480534A раскрыто бензимидазольное или азабензимидазол-6-карбоксилатное соединение, которое может активировать последующий сигнальный путь GLP-1R.

В WO 2021154796 раскрыты соединения в качестве агонистов GLP-1R и композиции, способы и наборы на их основе.

В WO 2021219019 раскрыты агонисты GLP-1 формулы I, в том числе их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, фармацевтические композиции и способы их применения.

В WO 2021244645 раскрыты пятичленные гетероароматические имидазольные соединения I и их медицинское применение.

В WO 2021249492 раскрыто метилзамещенное бензобизоксазольное соединение и его применение в получении лекарственных средств для лечения связанных заболеваний.

В CN 113816948A раскрыты конденсированные производные имидазола в качестве агониста рецептора GLP-1 в лечении диабета.

В WO 2021254470 раскрыты получение 6-оксо-3,6-дигидропиридинового производного и фармацевтическая композиция, содержащая данное производное, применяемые в качестве терапевтических средств, в частности, в качестве агониста рецептора GLP-1 и в получении лекарственных средств для лечения и/или предупреждения диабета.

В WO 2022007979 раскрыты конденсированное производное имидазола, способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая данное производное, и применение его в качестве терапевтического средства, в частности, его применение в качестве агониста рецептора GLP-1.

В CN 113831337A раскрыты гетероциклические азотные соединения в качестве агониста рецептора GLP-1.

В WO 2022068772 раскрыта разновидность бензимидазольного производного, способ его получения и применение в качестве агонистов GLP-1R.

В WO 2022042691 раскрыты агонисты GLP-1, в том числе их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и фармацевтические композиции, содержащие их.

В WO 2022040600 раскрыты соединения, которые могут применяться в качестве агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R).

В WO2022028572 раскрыты агонисты GLP-1, в том числе их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и фармацевтические композиции, содержащие их.

В WO 2022031994 раскрыты соединения и фармацевтические композиции на их основе для применения, например, в лечении сахарного диабета 2 типа, преддиабета, ожирения, неалк. жировой болезни печени, неалк. стеатогепатита и сердечно-сосудистого заболевания.

В CN 114591308A раскрыты пиперазинимидазолсодержащие соединения, представляющие собой агонисты рецептора GLP-1R, и их применение.

В WO 2022111624 раскрыты бензимидазолпроизводные, которые представляют собой агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R).

В WO 2022109182 раскрыты полигетероциклические бензимидазолные соединения и их получение и применение в лечении GLP-1R-опосредованных заболеваний.

В CN 114478497A раскрыты разновидность арилалкилкислотного агониста рецептора GLP-1, способ его получения и применение в лечении или предупреждении GLP-1-опосредованных заболеваний и связанных заболеваний.

В WO 2022078380 раскрыты соединения, которые представляют собой агонисты GLP-1.

В WO 2022078407 раскрыты соединения, которые представляют собой агонисты GLP-1.

В WO 2022078152 раскрыты разновидность бензимидазолоновых соединений, способ их получения и применение в качестве агониста рецептора GLP-1.

В CN 114716423A раскрыты 5,6-дигидро-1,2,4-триазиновые соединения в качестве агониста рецептора GLP-1.

В CN 114634510A раскрыты производные имидазолпиридина, которые можно применять для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, опосредованных агонистом рецептора GLP-1.

В CN 114591296A раскрыты ароматические гетероциклические производные в качестве агонистов GLP-1R.

В WO 2022192430 раскрыты агонисты GLP-1R и композиции, способы и наборы на их основе.

В WO 2022192428 раскрыты агонисты GLP-1R и композиции, способы и наборы на их основе.

В WO 2022184849 раскрыты агонисты GLP-1R, их варианты применения и фармацевтические композиции.

В CN 114907351A раскрыты трициклические агонисты рецептора GLP-1.

В WO 2022165076 раскрыты замещенные бензимидазолкарбоновые кислоты, которые являются соединениями, представляющими собой модулятор рецептора GLP-1.

В CN 114805336A раскрыты конденсированные имидазольные соединения, которые представляют собой агонисты рецептора GLP-1.

В CN 114763352A раскрыты производные бензимидазола и их применение в качестве агониста рецептора GLP-1.

В J. Med. Chem. 2022, 65, 12, 8208-8226 раскрыт низкомолекулярный агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 человека для перорального применения.

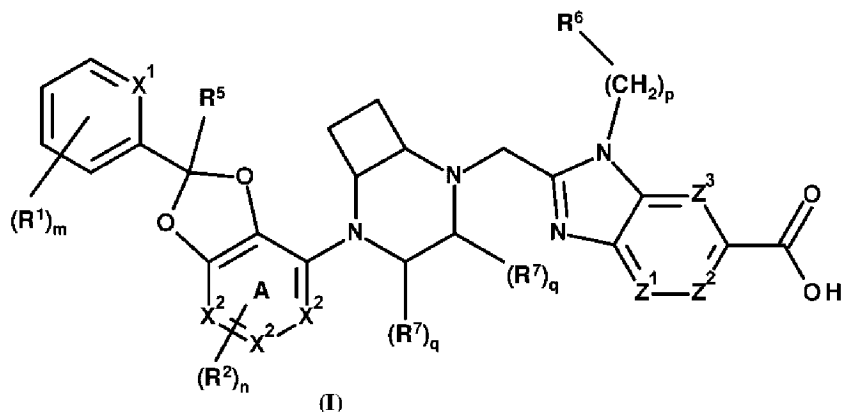
В Cell Research 2020, (39), 1140-1142 раскрыта структурная информация касательно активации GLP-1R низкомолекулярным агонистом.

Цель представляет собой обеспечение новых модуляторов рецептора GLP-1, применимых в терапии. Дополнительная цель представляет собой обеспечение новых соединений, характеризующихся улучшенным профилем безопасности, например, в отношении избирательности к рецептору GLP-1 по сравнению, например, с фосфодиэстеразой 3 (PDE3), и/или характеризующихся улучшенной метаболической стабильностью в организме.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предусмотрены соединения, которые представляют собой модуляторы рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), их применение в качестве лекарственных препаратов, фармацевтические композиции, содержащие их, и пути синтеза для их получения.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I),



где

X^1 представляет собой N или C;

X^2 независимо представляет собой N или C при условии, что не более двух атомов в ароматическом кольце **A** представляют собой N;

Z^1 представляет собой N или CR^3 ;

каждый из Z^2 и Z^3 независимо представляет собой N или CR^4 при условии, что если Z^1 или Z^3 представляет собой N, то Z^2 представляет собой CR^4 ;

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

R^7 независимо выбран из F, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения формулы **(I)** представляют собой модуляторы рецептора GLP-1. Таким образом, соединения формулы **(I)** можно применять в качестве лекарственного препарата, в частности, для нарушений, заболевания или состояний, восприимчивых к модуляции рецептора GLP-1, и, более конкретно, сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), где стереохимия не определена, например, рацемат или смесь диастереомеров.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), где стереохимия не определена.

В другом варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество и/или инертный носитель.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) для применения в лечении состояния, где модуляция рецептора GLP-1 будет целесообразной.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в лечении рака у млекопитающего, в частности, у человека.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) для изготовления лекарственного препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний.

В соответствии с другим аспектом предусмотрен способ получения соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I) и промежуточных соединений, применяемых для их получения.

Соединения формулы (I), описанные в данном документе, обладают преимуществом, заключающимся в том, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, более селективными, более активными, производить меньшее количество побочных эффектов, более легко абсорбироваться и/или характеризоваться лучшим фармакокинетическим профилем (например, более высокой биодоступностью при пероральном введении и/или более низким клиренсом), чем соединения, известные из уровня техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фигуре 1** показана молекулярная структура **промежуточного соединения 169**, 4-хлорбензил(1*R*,6*R*)-2,5-дизабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата.

На **фигуре 2** показана молекулярная структура **примера 3b**, 4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Данное подробное описание и его конкретные примеры, иллюстрирующие варианты осуществления, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, отсутствуют ограничения по отношению к иллюстративным вариантам осуществления, описанным в данном описании. Кроме того, следует понимать, что различные признаки, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать с образованием их подкомбинаций.

Перечисленные ниже определения различных терминов применяются в настоящем описании и формуле изобретения.

Следует понимать, что если в данном описании группа обозначена как “определенная выше”, то указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также все без исключения другие определения для данной группы.

В данном описании выражение “модулятор” применяют для описания соединения, которое проявляет различный агонизм по отношению к рецептору, либо полный агонизм, либо частичный агонизм.

Следует понимать, что в данном описании “C₁₋₄” означает углеродную группу, которая имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Следует понимать, что в данном описании “C₁₋₂” означает углеродную группу, которая имеет 1 или 2 атома углерода.

В данном описании, если не указано иное, термин “алкил” включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью и может представлять собой без ограничения метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изобу*тил или *трет*-бутил.

Следует понимать, что в данном описании “(5-6-членный)гетероарил” означает ароматическое кольцо с 5-6 атомами и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Следует понимать, что в данном описании “(6-членный)гетероарил” означает ароматическое кольцо с 6 атомами и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Следует понимать, что в данном описании “(6-членный)гетероарил” означает, например, пиридин.

Следует понимать, что в данном описании “(5-членный)гетероарил” означает ароматическое кольцо с 5 атомами и содержащее один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Следует понимать, что в данном описании “(4-6-членный)гетероциклоалкил” означает частично или полностью насыщенную кольцевую систему с 4-6 атомами, и где меньшей мере один из атомов углерода в кольце заменен на гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы.

Следует понимать, что в данном описании “гетероциклоалкильный” заместитель может быть присоединен посредством атома азота, имеющего подходящую валентность, или посредством любого атома углерода в кольце.

Следует понимать, что в данном описании “гетероциклоалкильный” или “гетероарильный” заместитель может быть дополнительно замещен, например, заместителем, выбранным из C₁₋₂алкила.

В данном описании, если не указано иное, термин “фармацевтически приемлемый” применяют для характеристики компонента (например, соли, лекарственной формы или вспомогательного вещества) как подходящего для применения в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Обычно фармацевтически приемлемый компонент обладает одним или несколькими преимуществами, которые перевешивают любой отрицательный эффект, которым компонент может обладать. Отрицательные эффекты могут включать, например, чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию, а также другие проблемы и осложнения.

Предусмотрены соединения формулы (I), где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^1 - R^7 , m , n , p и q определены в формуле (I).

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой N или C.

В дополнительном варианте осуществления X^1 представляет собой N.

В еще одном дополнительном варианте осуществления X^1 представляет собой C.

R^1 представляет собой 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃.

В одном варианте осуществления X^2 независимо представляет собой N или C при условии, что не более двух атомов в ароматическом кольце A представляют собой N.

В дополнительном варианте осуществления X^2 представляет собой C.

В одном варианте осуществления Z^1 представляет собой N или CR³.

В дополнительном варианте осуществления Z^1 представляет собой N.

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^1 представляет собой CR^3 .

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F.

В одном варианте осуществления каждый из Z^2 и Z^3 независимо представляет собой N или CR^4 при условии, что если Z^1 или Z^3 представляет собой N, то Z^2 представляет собой CR^4 .

В дополнительном варианте осуществления Z^1 и Z^2 представляют собой N.

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^1 и Z^3 представляют собой N.

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^2 и Z^3 представляют собой N.

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^1 представляет собой N, Z^2 и Z^3 представляют собой CR^4 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^2 представляет собой N, Z^1 и Z^3 представляют собой CR^4 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^3 представляет собой N, Z^1 и Z^2 представляют собой CR^4 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления Z^1 , Z^2 и Z^3 представляют собой CR^4 .

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 .

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 .

В дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой 0, 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой 0, 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой 0, 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из F, Cl и CN.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой 0 или 1 заместителя, выбранных из F, Cl и CN.

В одном варианте осуществления R^2 выбран из 0 или 1 F, Cl или CN.

В одном варианте осуществления R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F.

В дополнительном варианте осуществления R^3 выбран из H, F, Cl, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^3 выбран из H, F, Cl, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^3 выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 .

В одном варианте осуществления R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 .

В дополнительном варианте осуществления R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^4 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 .

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^4 независимо выбран из H, F и Cl.

В одном варианте осуществления R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 .

В дополнительном варианте осуществления R^5 выбран из H и CH_3 .

В еще одном варианте осуществления R^5 представляет собой CH_3 .

В одном варианте осуществления R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O (циклопропил) или S (циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F.

В дополнительном варианте осуществления R^6 выбран из C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил) и $S(C_{1-4}$ -алкил), где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^6 выбран из циклопропила, циклобутила, O (циклопропил) или S (циклопропил), при этом указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила и (5-6-членного)гетероарила, где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^6 выбран из (5-6-членного)гетероарила, где указанный (5-6-членного)гетероарил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^6 представляет собой оксетан-2-ил.

В одном варианте осуществления R^7 независимо выбран из F, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F.

В дополнительном варианте осуществления R^7 независимо выбран из F, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R^7 независимо выбран из F, CH_3 и OCH_3 .

В одном варианте осуществления m равняется 0, 1, 2 или 3.

В дополнительном варианте осуществления m равняется 0, 1 или 2.

В еще одном дополнительном варианте осуществления m равняется 1 или 2.

В еще одном дополнительном варианте осуществления m равняется 0 или 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления m равняется 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления m равняется 0.

В одном варианте осуществления n равняется 0 или 1.

В дополнительном варианте осуществления n равняется 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления n равняется 0.

В одном варианте осуществления p равняется 1, 2 или 3.

В дополнительном варианте осуществления p равняется 1 или 2.

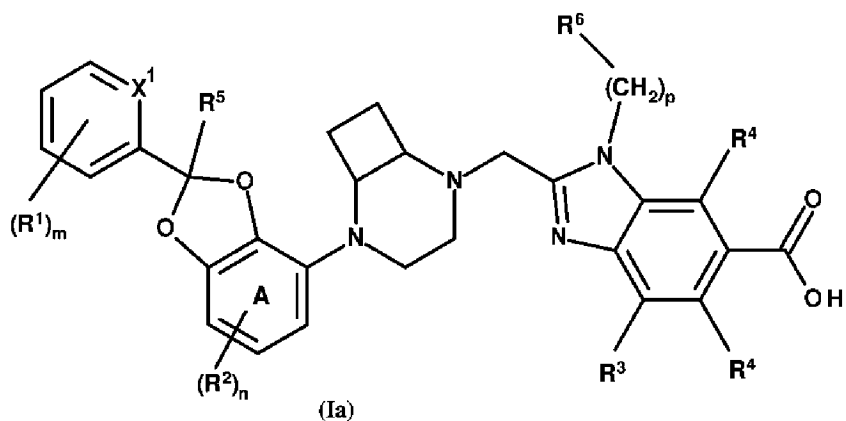
В еще одном дополнительном варианте осуществления p равняется 1.

В одном варианте осуществления q равняется 0, 1 или 2.

В дополнительном варианте осуществления q равняется 0 или 1.

В еще одном дополнительном варианте осуществления q равняется 0.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia),



где

X^1 представляет собой N или C;

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂-алкила и OC₁₋₂-алкила, где указанный C₁₋₂-алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H и OCF₃;

R^5 выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C₁₋₄-алкила, O(C₁₋₄-алкил), S(C₁₋₄-алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂-алкила, и где указанный C₁₋₄-алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ia),

где

X^1 представляет собой N;

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} алкила, $O(C_{1-4}$ алкил), $S(C_{1-4}$ алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и где указанный C_{1-4} алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы **(Ia)**,

где

X^1 представляет собой N;

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и

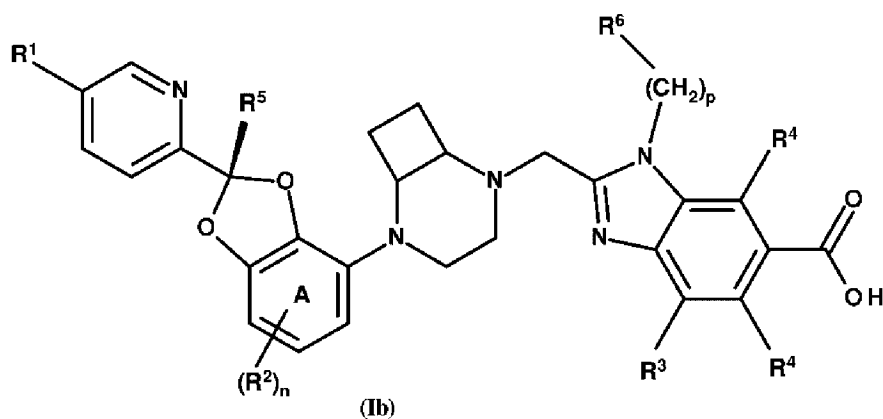
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы **(Ib)**,



где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкил), $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, $\text{O}(\text{циклопропил})$ или $\text{S}(\text{циклопропил})$, где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} алкила, $O(C_{1-4}$ алкил), $S(C_{1-4}$ алкил), циклопропила, циклобутила, O (циклопропил) или S (циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и где указанный C_{1-4} алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ib),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

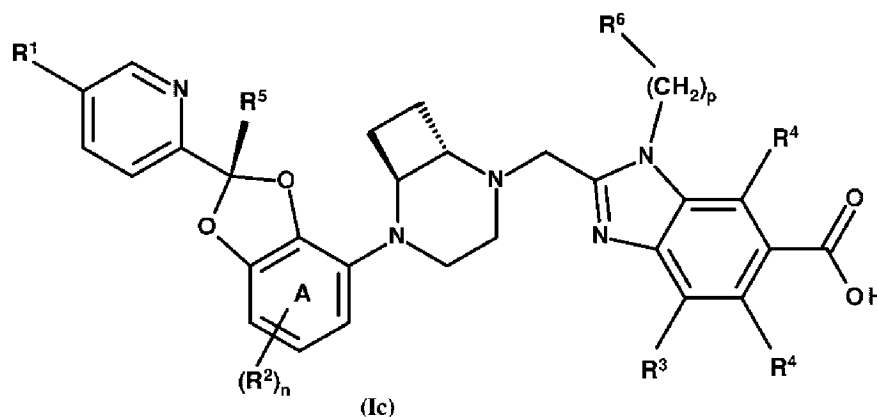
R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic),



где

R¹ независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R² выбран из F, Cl или CN;

R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂-алкила и OC₁₋₂-алкила, где указанный C₁₋₂-алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H и OCF₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R⁶ выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C₁₋₄-алкила, O(C₁₋₄-алкил), S(C₁₋₄-алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂-алкила, и где указанный C₁₋₄-алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (**Ic**),

где

R¹ независимо выбран из F, Cl и CN;

R² выбран из F, Cl или CN;

R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂-алкила и OC₁₋₂-алкила, где указанный C₁₋₂-алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃ и OCH₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R⁶ выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C₁₋₄-алкила, O(C₁₋₄-алкил), S(C₁₋₄-алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂-алкила, и где указанный C₁₋₄-алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ic),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

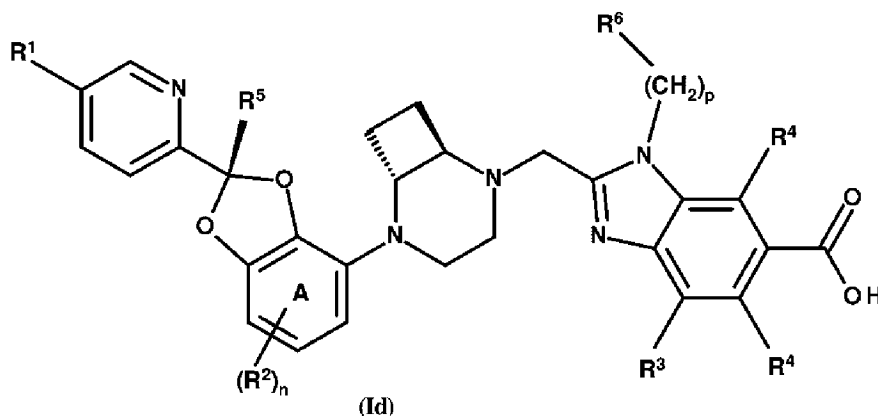
R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Id),



где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или

S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂алкила, и где указанный C₁₋₄алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы **(Id)**,

где

R¹ независимо выбран из F, Cl и CN;

R² выбран из F, Cl или CN;

R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂алкила и OC₁₋₂алкила, где указанный C₁₋₂алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃ и OCH₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R⁶ выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C₁₋₄алкила, O(C₁₋₄алкил), S(C₁₋₄алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂алкила, и где указанный C₁₋₄алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы **(Id)**,

где

R¹ независимо выбран из F, Cl и CN;

R² выбран из F, Cl или CN;

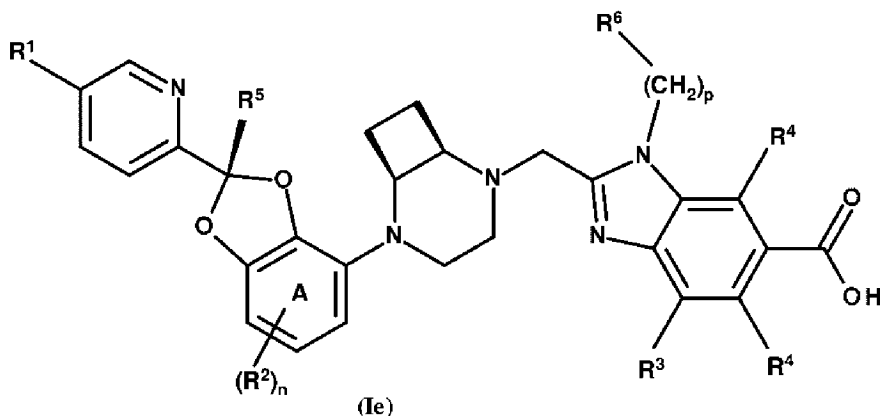
R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂алкила и OC₁₋₂алкила, где указанный C₁₋₂алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃ и OCH₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и n равняется 0 или 1;
 p равняется 1;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (**Ie**),



где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} алкила и OC_{1-2} алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} алкила, $O(C_{1-4}$ алкил), $S(C_{1-4}$ алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и где указанный C_{1-4} алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (**Ie**),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (Ie),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

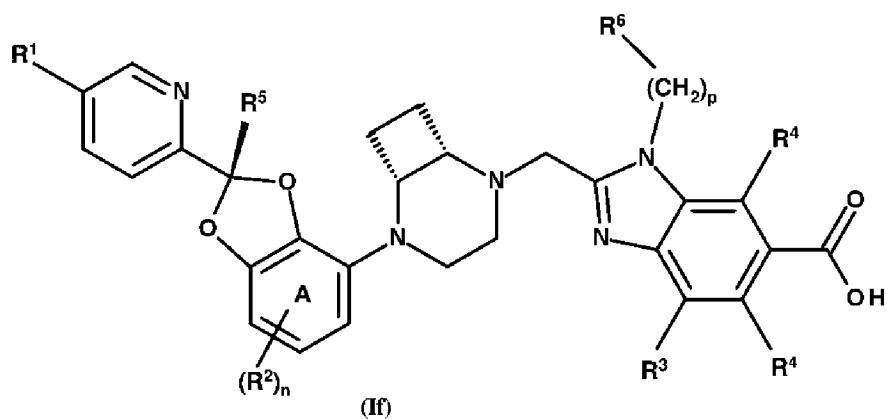
R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (If),



где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкил), $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, $\text{O}(\text{циклопропил})$ или $\text{S}(\text{циклопропил})$, где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , OCFH_2 , OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (If),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} алкила, O(C_{1-4} алкил), S(C_{1-4} алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и где указанный C_{1-4} алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (If),

где

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C_{1-2} алкила и OC₁₋₂алкила, где указанный C_{1-2} алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃ и OCH₃;

R^5 выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} алкила, и

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из:

2-(((1*R**, 6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**, 6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R**, 6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-5-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rac-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rac-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R,6R)-5-((S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1S,6S)-5-((S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1S,6R)-5-((S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R,6S)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R,6R)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1S,6S)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1S,6R)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1R,6S)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1S,6S)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1S,6R)-5-((S)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

и их фармацевтически приемлемых солей.

Следует отметить, что любое из данных конкретных соединений может быть исключено из любых указанных в данном документе вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ получения соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), а также промежуточных соединений, применяемых для их получения.

Другой вариант осуществления представляет собой продукт, получаемый с помощью любых способов или примеров, раскрытых в данном документе.

ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦЕВТИКЕ

Считается, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли применимы в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний, в том числе без ограничения диабета 2 типа (T2D), ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), у млекопитающего, в частности, человека.

Во избежание неоднозначности, используемое в данном документе выражение “лечение” включает терапевтическое и/или профилактическое лечение.

Если соединение или соль, описанные в данном документе, вводят в качестве терапии для лечения нарушения, то “терапевтически эффективное количество” представляет собой количество, достаточное для уменьшения или для полного облегчения симптомов или других неблагоприятных эффектов нарушения, излечения нарушения, для обращения, полной остановки или замедления течения нарушения или для снижения риска ухудшения нарушения.

Соединения, описанные в данном документе, таким образом, указаны как в терапевтическом, так и/или в профилактическом лечении данных состояний.

Соединения, описанные в данном документе, обладают преимуществом, заключающимся в том, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, более селективными, более эффективными, производить меньшее количество побочных эффектов, более легко абсорбируемыми и/или обладают лучшим фармакокинетическим профилем (например, более высокой биодоступностью при пероральном введении и/или более низким клиренсом), чем известные из уровня техники соединения.

Для вышеупомянутых терапевтических рекомендаций вводимые дозы будут варьировать в зависимости от используемого соединения, способа введения и требуемого лечения. Однако обычно удовлетворительные результаты получают, если соединения вводят при дозе твердой формы от 1 мг до 2000 мг в сутки.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые производные можно применять сами по себе или в форме соответствующих фармацевтических композиций, в

которых соединение или производное находятся в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным веществом, разбавителем или носителем. Таким образом, другой аспект касается фармацевтической композиции, содержащей новое соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным веществом, разбавителем или носителем. Введение можно осуществлять с помощью, без ограничений, энтерального (в том числе перорального, сублингвального или ректального), интраназального, ингаляционного, внутривенного, местного или других парентеральных путей введения. Традиционные процедуры для выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в *Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит менее 80% и в другом варианте осуществления менее 50% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение, выбранное из любого из соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I), для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении сердечно-сосудистого заболевания и метаболических состояний, включая без ограничения диабет 2 типа (T2D), ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Эти и другие варианты осуществления описаны более подробно в данном документе ниже, при этом дополнительные аспекты будут очевидны специалисту в данной области при прочтении данного описания.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить совместно с другими соединениями, применяемыми для лечения вышеуказанных состояний.

В другом варианте осуществления предусмотрена комбинированная терапия, при которой соединение, выбранное из любого из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и второй активный ингредиент вводятся одновременно, последовательно или в смеси для лечения одного или нескольких состояний, перечисленных выше. Такую комбинацию можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

Предусматривается, что в случае применения в комбинированной терапии соединение, выбранное из любого из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, и другие активные ингредиенты можно вводить в одной композиции, в полностью

отдельных композициях или в их комбинации. Также предусматривается, что активные ингредиенты можно вводить одновременно, синхронно, последовательно или отдельно. Конкретная композиция(композиции) и частота(частоты) дозирования комбинированной терапии будут зависеть от ряда факторов, в том числе, например, от способа введения, от подлежащего лечению состояния, биологического вида пациента, от любых возможных взаимодействий между активными ингредиентами при объединении в одну композицию, любых взаимодействий между активными ингредиентами при их введении пациенту-животному и различных других факторов, известных врачам (в контексте пациента-человека), ветеринарам (в контексте пациентов, отличных от человека) и другим специалистам данной области.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Предусмотрен способ лечения состояния, где необходима модуляция рецептора GLP-1, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из любого из соединений формулы (I), лицу, страдающему таким состоянием или подверженному ему.

Соединения формулы (I) обычно будут вводить посредством перорального, местного, парентерального, внутривенного, внутримышечного, подкожного или других способов инъекции, буккального, ректального, вагинального, трансдермального и/или назального пути введения, и/или посредством ингаляции в форме фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме. В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также пути введения, композиции можно вводить при различных дозах. Традиционные процедуры для выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в *Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002.

В одном варианте осуществления подходящие суточные дозы соединений формулы (I) при терапевтическом лечении людей составляют приблизительно 0,0001-100 мг/кг веса тела, в другом варианте осуществления приблизительно 0,01-10 мг/кг веса тела.

Оптимальное дозирование и частота введения будут зависеть от конкретного состояния, подлежащего лечению, и его тяжести; биологического вида пациента; возраста, пола, размера и веса, режима питания и общего физического состояния конкретного пациента; соотношения веса мозга/тела; другого лекарственного препарата, который может принимать пациент; пути введения; состава и различных других факторов, известных врачам и другим специалистам в данной области техники.

Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом предусмотрен фармацевтический состав, содержащий соединение, выбранное из любого из соединений формулы (I), или его фармацевтически приемлемых производных, в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным веществом, разбавителем и/или носителем.

Соединение формулы (I) могут присутствовать в фармацевтическом составе в концентрации от 0,1 до 99,5%, как например от 0,5 до 95% по весу от всей композиции.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

Введение и удаление защитных групп для функциональных групп описаны в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (2006) и *Protecting Groups*, 3rd Ed, P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

Дополнительный вариант осуществления охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

Соль соединения, выбранного из любого из формулы (I), может быть преимущественной вследствие одного или нескольких ее химических или физических свойств, таких как стабильность при различных температурах и значениях влажности или требуемая растворимость в H₂O, масле или другом растворителе. В некоторых случаях соль можно применять для способствования выделению или очистке соединения. В некоторых вариантах осуществления (в частности, если соль предназначена для введения животному, например человеку, или представляет собой реагент для применения в получении соединения или соли, предназначенных для введения животному), соль является фармацевтически приемлемой.

Выражение “фармацевтически приемлемый” применяют для характеристики компонента (например, соли, лекарственной формы или наполнителя), как подходящего для применения в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Обычно фармацевтически приемлемый компонент обладает одним или несколькими преимуществами, которые перевешивают любой отрицательный эффект, которым компонент может обладать. Отрицательные эффекты могут включать, например, чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию, а также другие проблемы и осложнения.

Если соединение является достаточно основным, то фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соли присоединения неорганических или органических кислот.

Для обзоров подходящих солей см. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19 или *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use*, P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, **2002**.

Если кислотный сокомпонент представляет собой твердое вещество при к. т., и отсутствует перенос протона между соединением формулы (I) и таким кислотным сокомпонентом, или наблюдается лишь частичный перенос протона, то может получиться сокристалл, а не соль сокомпонента и соединения формулы (I). Все такие сокристаллические формы соединения формулы (I) охвачены в данном документе.

Следует также понимать, что определенные соединения формулы (I) могут существовать в сольватированной форме, например в виде гидратов, в частности сольватов фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления определенные соединения формулы (I) могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, индивидуальных диастереомеров и смесей диастереомеров. Определенные соединения формулы (I) могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи, углерод-азотные связи, такие как амидные связи), где вращение вокруг данной конкретной связи ограничено, например ограничение возникает в результате присутствия связи в кольце или двойной связи. Стереизомеры можно разделять с применением традиционных методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации, или стереизомеры можно получать с помощью стереоселективного синтеза.

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) охватывают любые изотопно-меченные (или “меченые радиоизотопом”) производные соединения формулы (I). Такое производное представляет собой производное соединения формулы (I), где один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые можно вводить, включают ^2H (также записанный как “D” для дейтерия).

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) можно вводить в форме предшественника лекарственного средства, которое расщепляется в организме человека или животного с образованием соединения формулы (I).

Различные формы пролекарств известны из уровня техники. Для примеров производных пролекарства, см: *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, 7, 255, и литературные источники, цитируемые в этом документе.

Промежуточные соединения могут существовать также в форме энантиомеров, и их можно применять в виде очищенных энантиомеров, диастереомеров, рацематов или смесей.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры являются неограничивающими примерами.

ОБЩИЕ УСЛОВИЯ:

(i) операции проводили при комнатной температуре (к. т.), т. е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как N₂, если не указано иное;

(ii) если в описании реакций ссылаются на дегазирование или продувку, это может быть осуществлено, например, с помощью продувки растворителя реакции постоянным потоком азота в течение подходящего периода времени (например, от 5 до 10 мин) или неоднократного опустошения сосуда и заполнения снова подходящей инертной атмосферой (например, азотом (газ.) или аргоном (газ.));

(iii) если в описании реакций ссылаются на применение микроволнового реактора, то использовали один из следующих микроволновых реакторов: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smith Creator или CEM Explorer;

(iv) как правило, за ходом реакций наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) и/или аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC или UPLC), которая обычно сопряжена с масс-спектрометром (LCMS);

(v) при необходимости органические растворы высушивали над безводным MgSO₄ или Na₂SO₄ или с применением фазоразделителя ISOLUTE® и процедуры обработки проводили с применением традиционных методик фазового разделения;

(vi) следует понимать, что растворы для промывания, применяемые в процедурах обработки, или реагент, применяемый для подкисления, такой как, например, солевой раствор, NaHCO₃, NH₄Cl, HCl, NaH₂PO₄, считаются водными растворами, если не указано иное;

(vii) выпаривание осуществляли либо ротационным выпариванием *in vacuo*, либо в Genevac HT-4/EZ-2 или Biotage V10;

(viii) если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле для прямой фазы с применением либо силикагеля Merck (арт. 9385), либо предварительно упакованных картриджей, таких как картриджи Biotage® SNAP (40–63 мкм силикагель, 4–330 г), картриджи Biotage® Sfar Silica HC D (20 мкм, 10–100 г), картриджи Interchim puriFlash™ (25 мкм, 4–120 г), картриджи Interchim puriFlash™ (50 мкм, 25–330 г), картриджи Grace™ GraceResolv™ Silica Flash (4–120 г) или картриджи Agela Flash Colum Silica-CS (80–330 г), или на силикагеле для обращенной фазы с применением Agela Technologies C-18, сферические картриджи (20–35 мкм, 100A, 80–330 г), вручную или автоматически с применением системы Grace Reveleris® X2 Flash или подобной системы;

(ix) обращенно-фазовую препаративную HPLC и обращенно-фазовую препаративную SFC проводили с применением стандартных приборов для HPLC и SFC соответственно, оснащенных прибором для сбора фракций, иницируемым или MS и/или UV, с применением либо изократической, либо градиентной подвижной фазы, как описано в экспериментальном разделе, и одного из следующих способов, как описано ниже;

Способы препаративной HPLC

PrepMethod A: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Kromasil C8 (10 мкм, ID 250 × 20 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod B: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1 M) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod C: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XSelect CSH OBD (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/TFA (0,05%) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod D: соединение очищали посредством препаративной SFC на Waters™ BEH (5 мкм, ID 250 × 30 мм) с применением MeOH/H₂O/NH₃ (20 mM) в CO₂ в качестве подвижной фазы.

PrepMethod E: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ (5 мкм, ID 100 × 19 мм) с применением градиента MeCN в H₂O в качестве подвижной фазы.

PrepMethod F: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Kromasil C8 (10 мкм, ID 250 × 50 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod G: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ (5 мкм, ID 100 × 19 мм) с применением градиента MeCN в H₂O в качестве подвижной фазы.

PrepMethod H: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/FA (0,1%) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod I: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XSelect CSH C18 OBD (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/TFA (0,1%) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod J: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xbridge Prep OBD C18 (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1%, водн.) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod K: соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xbridge Shield RP18 OBD (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1%, водн.) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod L: соединение очищали посредством препаративной HPLC на YMC-Actus Triart C18 (5 мкм, ID 150 × 30 мм) с применением градиента MeCN в буферной системе H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1%, водн.) в качестве подвижной фазы.

PrepMethod M: Соединение очищали посредством препаративной HPLC на колонке XBridge™ C18 (10 мкм, ID 250 × 50 мм) с применением градиента MeCN в H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) в качестве подвижной фазы.

Соответствующие фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением очищенного соединения или соответствующие фракции собирали, объединяли и концентрировали при пониженном давлении, экстрагировали с помощью DCM или EtOAc, и органическую фазу высушивали либо над Na₂SO₄, либо с применением фазоразделителя, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением очищенного соединения.

(x) Хиральную препаративную хроматографию проводили с применением HPLC или SFC на стандартных приборах для HPLC или SFC соответственно и с применением либо изократического режима, либо прогона градиента с подвижной фазой, как описано в экспериментальной части;

(xi) значения выхода, если они приведены, необязательно являются максимально достижимыми, и при необходимости реакции повторяли, если необходимо было получить большее количество продукта реакции;

(xii) если определенные соединения получали в виде соли присоединения кислоты, например, хлористоводородной соли или дигидрохлоридной соли, стехиометрический состав соли был основан на количестве и природе основных групп в соединении, при этом, как правило, точный стехиометрический состав соли не определяли, например, посредством данных элементного анализа;

(xiii) в целом, структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии; значения химического сдвига протонного ЯМР измеряли с помощью дельта шкалы с применением спектрометров Bruker Avance III 300, 400, 500 и 600, работающих на частотах ¹H 300, 400, 500 и 600 МГц соответственно. Эксперименты, как правило, записывали при 25°C.

Химические сдвиги приведены в ppm с использованием растворителя в качестве внутреннего стандарта. Протоны на гетероатомах, такие как протоны NH и OH, приводят только тогда, когда их выявляют с помощью ЯМР и, таким образом, они могут быть пропущены. В некоторых случаях, протоны могут быть замаскированы или частично замаскированы пиками растворителя и, следовательно, будут либо отсутствовать и не приводиться, либо приводиться в виде мультиплетов, перекрывающихся с растворителем. Использовали следующие сокращения (и их производные, например, dd — дублет дублетов, ddd — дублет дублета дублетов, dt — дублет триплетов, dq — дублет квартетов и т. д.): s — синглет; d — дублет; t — триплет; q — квартет; m — мультиплет; br — уширенный; qp — квинтет; p — пентет; h — гептет; brs — уширенный синглет. Следует понимать, если спектры ЯМР содержат остаточные примеси и/или остаточный(-ые) растворитель(-и), то это не описано, если только они не совпадают или частично совпадают с пиками промежуточных соединений и/или структур формулы (I), в случае чего они приведены в качестве мультиплетов, частично перекрывающихся указанным растворителем или примесью. В некоторых случаях структуры конечных продуктов формулы (I) могут проявляться в виде ротамеров в спектре ЯМР, в этих случаях приведены только пики основного ротамера. В некоторых случаях структуры конечных продуктов формулы (I) могут проявляться в виде ротамеров в более равных частях, в таких случаях пики таких ротамеров описаны либо в виде мультиплетов, если сигналы указанных ротамеров частично перекрываются, либо в виде отдельных пиков, если указанные сигналы указанных ротамеров хорошо разделены. Масс-спектральные данные электрораспыления получали с применением Waters Acquity UPLC, соединенного с одноквадрупольным масс-спектрометром Waters или аналогичным оборудованием, с получением данных как о положительных, так и отрицательных ионах, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре; масс-спектральные данные электрораспыления с высоким разрешением получали с применением масс-спектрометра Waters XEVO qToF или аналогичного оборудования, соединенного с Waters Acquity UPLC, с получением данных о положительных и отрицательных ионах, и, как правило, приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре;

(xiv) промежуточные соединения необязательно были полностью очищенными, но их структуры и чистоту оценивали с помощью TLC, аналитической HPLC/UPLC, и/или ЯМР-анализа, и/или масс-спектроскопии;

(xv) если не указано иное, соединения, содержащие асимметричный атом углерода и/или серы, не разделяли;

(xv) в целом, примеры и промежуточные соединения названы с применением ChemDraw Professional версии 20.0.2.51 или версии 21.0.0 от PerkinElmer. ChemDraw Professional версии 20.0.2.51 или версии 21.0.0 создает названия химических структур с применением правил Кана-Ингольда-Прелога (CIP) для стереохимии и максимально точно следует правилам IUPAC при создании названий химических веществ. Стереизомеры отличаются друг от друга стереодескрипторами, указанными в названиях и присвоенными в соответствии с правилами CIP.

ChemDraw необязательно использует метки в графическом представлении стереоцентров, такие как '&' и 'or', для описания конфигурации стереохимических центров, присутствующих в структуре.

В целом, химические структуры примеров и промежуточных соединений, содержащие метку '&' в стереоцентре, означают, что конфигурация такого примера или промежуточного соединения в этом стереоцентре представляет собой смесь и (**R**), и (**S**); и метка 'or' означает, что конфигурация такого примера или промежуточного соединения в этом стереоцентре представляет собой либо (**S**), либо (**R**). Абсолютные, неуказанные стереоцентры '&' и 'or' могут присутствовать в одной структуре.

Как правило, для структур примеров и промежуточных соединений, где все стереоцентры обозначены как '&', структура именуется с префиксом "rac-". Для структур примеров и промежуточных соединений, где все стереоцентры обозначены как 'or', структура именуется с префиксом "rel-".

В целом, примеры и промежуточные соединения названы с использованием дескрипторов (**RS**) и (**SR**) для обозначения общих центров 'и' для химических структур с несколькими хиральными центрами, где только некоторые из них обозначены как '&'. Дескрипторы (**R***) и (**S***) применяют для обозначения общих центров 'or' для химических структур с несколькими хиральными центрами, где только некоторые обозначены как 'or'.

В целом примеры и промежуточные соединения, содержащие стереоцентры, характеризующиеся расположением, которое представляет собой цис или транс, называют с помощью дескрипторов (**RS, SR**) или (**RS, RS**) с обозначением химических структур с несколькими хиральными центрами, где только некоторые обозначены как '&'.

В целом в случае структур примеров и промежуточных соединений, где все присутствующие стереоцентры являются рацемическими, стереоцентр(-ы) не обозначается(-ются) меткой, и структура прорисована прямой(-ыми) связью(связями) при каждом стереоцентре.

В целом в случае структур примеров и промежуточных соединений, где в кольце присутствуют два или более стереоцентров, и они фиксированы друг с другом и не

варьируются независимо друг от друга, например, расположены в цис- или транс-положении друг относительно друга, указанные стереоцентры прорисованы стереосвязями, обозначающими их внутреннее взаиморасположение. Указанные стереоцентры помечены меткой “&1”, обозначающей смесь цис-конфигурации или смесь транс-конфигурации, или меткой “or1”, обозначающей единственный цис-изомер или единственный транс-изомер с неизвестной абсолютной стереохимией. В целом, если структура указанного примера или промежуточного соединения дополнительно содержит один или несколько стереоцентров, которые являются рацемическими и не фиксированы по отношению к данным стереоцентрам, указанный(-ые) стереоцентр(-ы) прорисованы прямой(-ыми) связью(связями) при указанных стереоцентрах.

В целом, дескрипторы (*r*) и (*s*) применяют для описания абсолютной конфигурации любых псевдоасимметричных центров в структурах примеров и промежуточных соединений.

В целом, метка “изомер 1” соответствует первому элюируемому изомеру, и “изомер 2” соответствует второму элюируемому изомеру на данной хиральной колонке HPLC и элюенте и применяют различия двух изомеров, содержащих один или несколько стереоцентров с абсолютно неизвестной конфигурацией;

(xvii) если не указано иное, все кристаллографические измерения проводили при 175К на дифрактометре Bruker Smart Apex II, работающих в режиме ω -сканирования. Данные по интенсивности собирали в пределах $\theta_{\max} \leq 26,0^\circ$ с применением Mo-K α -излучения ($\lambda = 0,71078 \text{ \AA}$). Структуру определяли посредством прямых способов и уточняли с применением методики наименьших квадратов в полноматричном приближении в анизотропном аппроксимировании для неводородных атомов с применением программного пакета Bruker SHELXTL.

(xviii) в дополнение к указанным выше применяли следующие сокращения и единицы.

Сокращения

водн.	водный
BF ₃ •OEt ₂	диэтилэфират трифторида бора
Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
рассч.	рассчитанный
DCM	дихлорметан;
DEA	диэтиламин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид

DMSO	диметилсульфоксид
dppp	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
EC50	полумаксимальная эффективная концентрация
ESI	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат;
EtOH	этанол;
Et ₂ O	диэтиловый эфир
FA	муравьиная кислота
г	грамм
(газ.)	газообразный
GC/MS	газовая хроматография/масс-спектрометрия
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография;
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
IC50	полумаксимальная ингибирующая концентрация
ID	внутренний диаметр
IPA	2-метилпропанол
(жидк.)	жидкий
LCMS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол;
MS	масс-спектрометрия
MTBE	<i>трет</i> -бути метиловый эфир
ЯМР	ядерный магнитный резонанс; Palladacycle Gen 4 метансульфонато(2-бис(3,5- ди(трифторметил)фенилфосфино)-3,6-диметокси-2',6'- бис(диметиламино)-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2- ил)палладий(II), рег. № Cas 1810068-35-9
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) Pd(dppf)Cl ₂ •DCM [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1), Pd(dppf)Cl ₂ •DCM
Pd-PEPPSI-iHept ^{Cl}	рег. № Cas 1814936-54-3
pTsOH	пара-толуолсульфоновая кислота
сегнетова соль	тарtrat калия-натрия
к. т.	комнатная температура

RuPhos	дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
нас.	насыщенный
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
UPLC	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография
UV	ультрафиолет
VCD	вибрационный круговой дихроизм

Единица

атм.	атмосфера
С	Цельсий
г	грамм
ч	час(часы)
л	литр
М	моль на литр
мг	миллиграмм
МГц	мегагерц
мин	минута(минуты)
мл	миллилитр
мм	миллиметр
ммМ	миллимоль на литр
ммоль	миллимоль(миллимоли)
моль	моль
мкКи	микрокюри
мкл	микролитр
мкм	микрометр
мкМ	микромоль на литр
нл	нанолитр
н.	эквиваленты на литр
нм	нанометр
нМ	наномоль на литр
пМ	пикомоль на литр
ppm	части на миллион

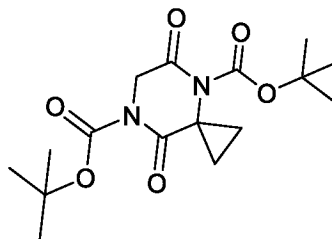
об./об. объем на объем

вес/об. вес на объем

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Промежуточное соединение 1

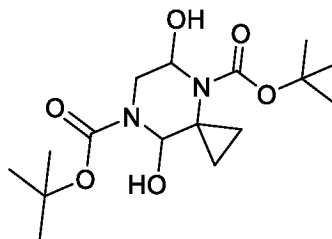
Ди-трет-бутил-5,8-диоксо-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,7-дикарбоксилат



DMAP (16 г, 130,97 ммоль) добавляли к раствору 4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (185 г, 1,32 моль) в DCM (2,5 л). Ди-трет-бутилдикарбонат (576 г, 2,64 моль) добавляли несколькими партиями и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления нас. NH₄Cl (2,0 мл). Органический слой объединяли и промывали с помощью солевого раствора (1,0 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc:петролейный эфир, 1:6) с получением указанного в заголовке соединения (380 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 2

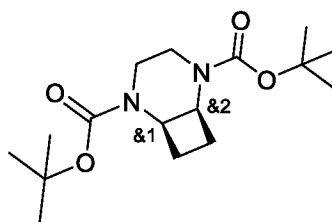
Ди-трет-бутил-5,8-дигидрокси-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,7-дикарбоксилат



Раствор гидроксида диизобутилалюминия в толуоле (1 н., 1,47 л, 103,36 ммоль) добавляли по каплям при перемешивании при -78°C к раствору 4,7-ди-трет-бутил-5,8-диоксо-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,7-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 1** (125 г, 367,25 ммоль), в THF (1,5 л) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления сегнетовой соли (2 н., 1,5 л). Смесь разбавляли с помощью DCM (2 л) и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (340 г, 90%) в виде полутвердого светло-желтого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 345.

Промежуточное соединение 3

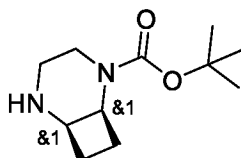
Ди-*трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилат



$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (124 г, 873,68 ммоль) и триэтилсилан (101 г, 868,62 ммоль) добавляли несколькими партиями при -78°C к раствору 4,7-ди-*трет*-бутил-5,8-дигидрокси-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4,7-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 2** (75 г, 217,77 ммоль), в DCM (750 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Еще одну партию получали, как описано выше. Реакцию затем гасили с помощью добавления воды/льда (500 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1:20–1:10), с получением указанного в заголовке соединения (75 г, 55%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,3(s, 1H), 3,4 (m, 2H), 2,1 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Промежуточное соединение 4

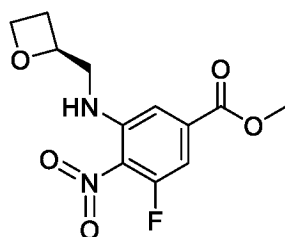
rac-*трет*-Бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



pTsOH (22 г, 127,76 ммоль) добавляли к раствору ди-*трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-дiazацикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 3** (40 г, 128,04 ммоль), в THF (400 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Три дополнительные партии получали, как описано выше. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества отфильтровывали. K_2CO_3 (320 г) добавляли при перемешивании к полученному раствору и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 1:0–10:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 г, 41%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.

Промежуточное соединение 5

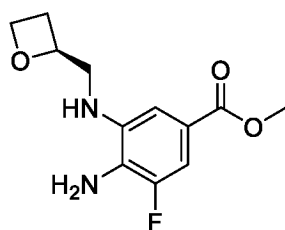
Метил-(*S*)-3-фтор-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



DIPEA (8,45 мл, 48,36 ммоль) добавляли к раствору метил-3,5-дифтор-4-нитробензоата (3,50 г, 16,12 ммоль) и (*S*)-оксетан-2-илметанамина (1,40 г, 16,12 ммоль) в THF/DMF (125 мл, 5:2) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (300 мл). Водной слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 500 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 10–20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г, 98%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 285,0.

Промежуточное соединение 6

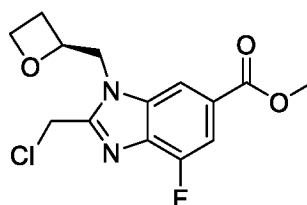
Метил-(*S*)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Суспензию метил-(*S*)-3-фтор-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 5** (4,2 г, 14,78 ммоль), и 10% Pd-C (1,57 г, 1,48 ммоль) в THF (150 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) при 3 атм. и 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3 × 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 70–80% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 85%) в виде светло-красного твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 254,95.

Промежуточное соединение 7

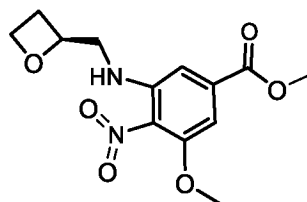
Метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



pTsOH (0,108 г, 0,57 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S*)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 6** (1,45 г, 5,70 ммоль), и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (1,06 г, 6,84 ммоль) в MeCN (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали посредством прямофазовой флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 50–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, 86%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 313,26.

Промежуточное соединение 8

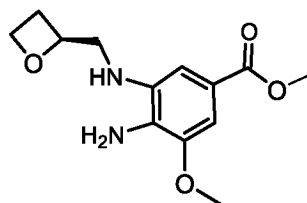
Метил-(*S*)-3-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



K₂CO₃ (5,43 г, 39,27 ммоль) добавляли к раствору метил-3-фтор-5-метокси-4-нитробензоата (3 г, 13,09 ммоль) и (*S*)-оксетан-2-илметанамина (1,14 г, 13,09 ммоль) в THF/DMF (5:2, 110 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (250 мл). Водной слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10–20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 297,1.

Промежуточное соединение 9

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



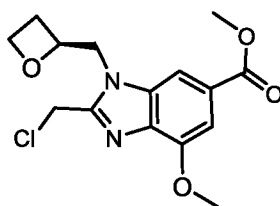
Суспензию Pd-C (0,144 г, 1,35 ммоль) и метил-(*S*)-3-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 8** (4 г, 13,50 ммоль), в THF

(100 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (газ.) при 2 атм. и $15^\circ C$ в течение 3 ч.

Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50–70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 267,3.

Промежуточное соединение 10

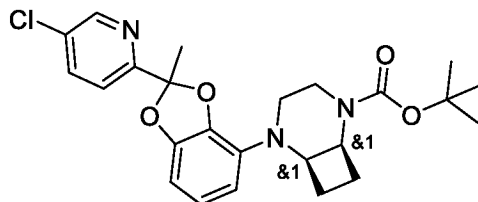
Метил-(S)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



pTsOH (0,119 г, 0,63 ммоль) добавляли к раствору метил-(S)-4-амино-3-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 9** (0,333 г, 1,25 ммоль), и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (0,387 г, 2,50 ммоль) в MeCN (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при $45^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (50–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,155 г, 38%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 325,0.

Промежуточное соединение 11

rac-трет-Бутил-(1R,6S)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат

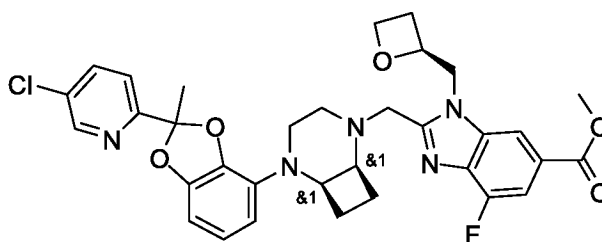


$Pd_2(dba)_3$ (0,366 г, 0,40 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-бром-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина (*WO 2020234726*) (1,306 г, 4 ммоль), *rac-трет*-бутил-(1R,6S)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 4** (0,849 г, 4,00 ммоль), RuPhos (0,747 г, 1,60 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (1,538 г, 16,00 ммоль) в дегазированном толуоле (10 мл). Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при $100^\circ C$ в

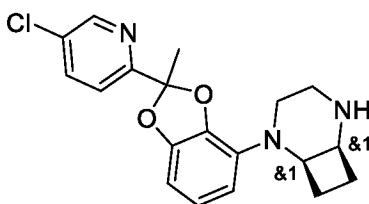
течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита и твердый остаток на фильтре ополаскивали с помощью толуола. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–20% EtOAc:гептан) с получением указанного в заголовке соединения (0,640 г, 35%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 458,1.

Промежуточное соединение 12

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*SR*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Стадия а). *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



TFA (547 мкл, 7,10 ммоль) добавляли к раствору *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 11** (650 мг, 1,42 ммоль), в MeCN (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем совместно выпаривали с толуолом ($\times 1$) и MeCN ($\times 2$) с получением неочищенного продукта стадии а); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 359,9.

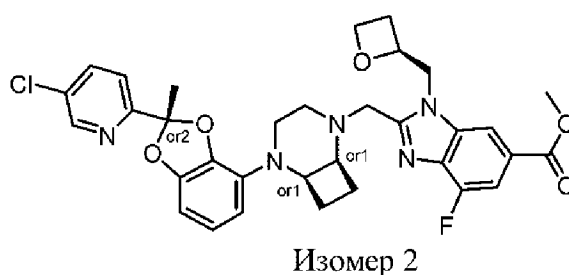
Стадия б). Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*SR*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

Неочищенный продукт из стадии а) растворяли в MeCN (30 мл) и K_2CO_3 (588 мг, 4,26 ммоль) и добавляли метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 7** (533 мг, 1,70 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали

посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 0–100% EtOAc в гептане). Продукт, содержащий фракции, объединяли и растворитель удаляли выпариванием с получением неочищенного остатка. Еще одну партию получали, как описано выше (130 мг), и неочищенные продукты объединяли и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент 40–70%), с получением указанного в заголовке соединения (0,730 г, 81%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 634,47.

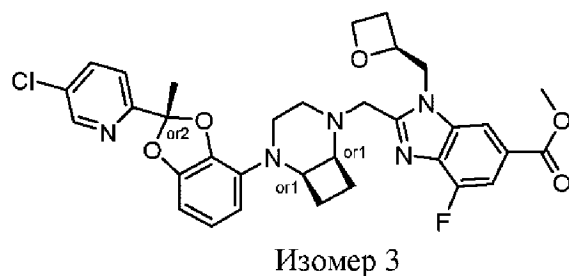
Промежуточное соединение 13

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



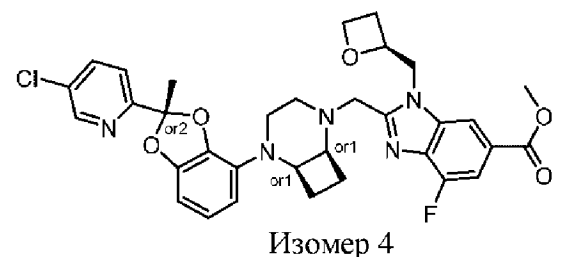
Промежуточное соединение 14

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 15

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*SR*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 12** (730 мг, 1,13 ммоль), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C4 (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 35% EtOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (417 мг) и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 15** (125 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 634,3.

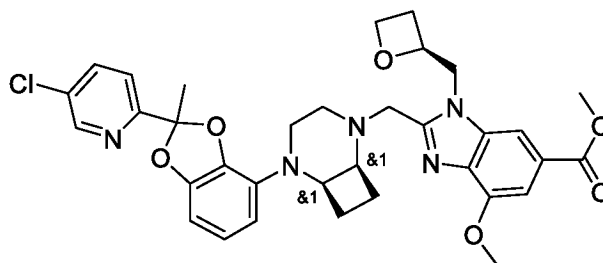
Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений (417 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C3 (OJ) (150 × 4,6 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 8% MeOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 13** (106 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 634,4.

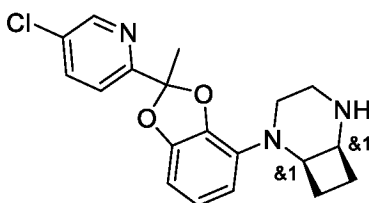
Собирали элюируемое третьим соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 14** (138 мг, 99,6% площади); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 634,3.

Промежуточное соединение 16

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Стадия а). *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



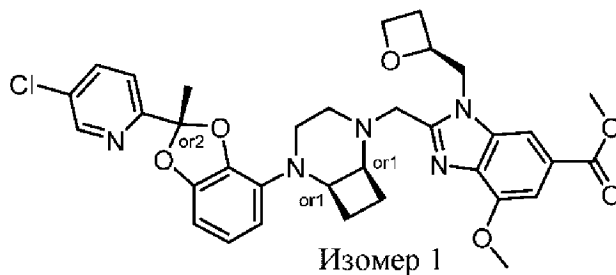
TFA (169 мкл, 2,20 ммоль) добавляли к раствору *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 11** (202 мг, 0,44 ммоль), в DCM (3,0 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в подзаголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 359,9.

Стадия b). Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

Неочищенный продукт из стадии а) растворяли в MeCN (3 мл) и добавляли K₂CO₃ (182 мг, 1,32 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 10** (144 мг, 0,44 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством прямофазовой колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 83%); MS (ESI) *масса/заряд* [M]⁺/[M+2H]⁺ 646,5/648,3.

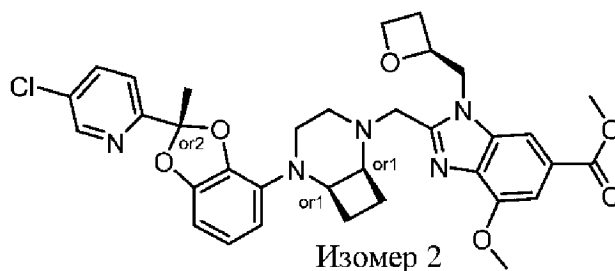
Промежуточное соединение 17

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



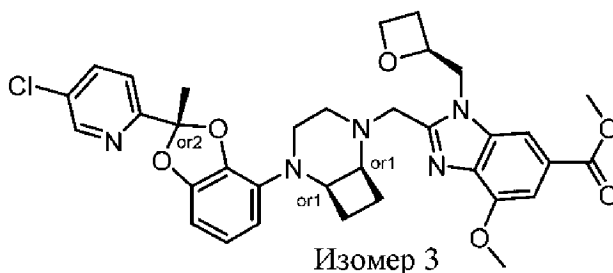
Промежуточное соединение 18

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



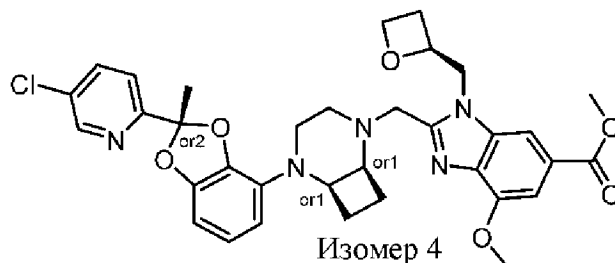
Промежуточное соединение 19

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 20

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 16** (235 мг, 0,36 ммоль), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK® IH (5 мкм, ID 250 × 30 мм), элюировали с помощью 25% EtOH/DEA (100/20 мм) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 230 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (74 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (88 мг).

Сtereoизомеры элюируемой первой смеси соединений (74 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке YMC SA (IA) (5 мкм, ID 250 × 30 мм), элюировали с помощью 15% EtOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 17** (33 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,3.

Собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 18** (29 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,4.

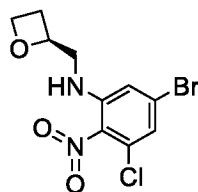
Сtereoизомеры элюируемой второй смеси соединений (88 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C4 (IA) (5 мкм, ID 250 × 30 мм), элюировали с помощью 30% EtOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 230 нм;

Собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 19** (58 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,54.

Собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 20** (47 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,2.

Промежуточное соединение 21

(S)-5-Бром-3-хлор-2-нитро-N-(оксетан-2-илметил)анилин

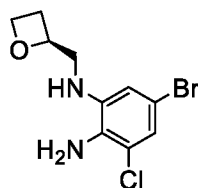


DIPEA (15,44 мл, 88,43 ммоль) и 5-бром-1-хлор-3-фтор-2-нитробензол (7,5 г, 29,48 ммоль) добавляли по каплям к раствору (S)-оксетан-2-илметанамина (2,57 г, 29,48 ммоль) в THF (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали с помощью нас. солевого раствора (4 × 300 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на

силикагеле (0–50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (9,00 г, 95%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 321/323.

Промежуточное соединение 22

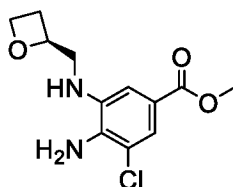
(S)-5-Бром-3-хлор-N¹-(оксетан-2-илметил)бензол-1,2-диамин



Fe (тв.) (24,66 г, 441,60 ммоль) добавляли к смеси (S)-5-бром-3-хлор-2-нитро-N-(оксетан-2-илметил)анилина, **промежуточного соединения 21** (14,2 г, 44,16 ммоль), и NH₄Cl (23,62 г, 441,60 ммоль) в MeOH (400 мл) и воде (100 мл) при 20°C и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадки промывали с помощью MeOH (4 × 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли с помощью EtOAc (500 мл). Органический слой последовательно промывали водой (500 мл) и нас. соевым раствором (500 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30–50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (12,00 г, 93%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 292/291.

Промежуточное соединение 23

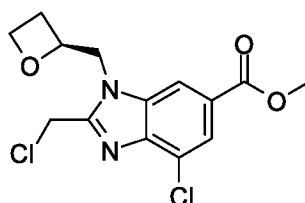
Метил-(S)-4-амино-3-хлор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Смесь (S)-5-бром-3-хлор-N¹-(оксетан-2-илметил)бензол-1,2-диамина, **промежуточного соединения 22** (1,5 г, 5,14 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (0,38 г, 0,51 ммоль) и DIPEA (8,99 мл, 51,45 ммоль) в MeOH (300 мл) перемешивали в атмосфере CO (газ.) при 60 атм. и 120°C в течение 30 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (20–25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 72%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 271.

Промежуточное соединение 24

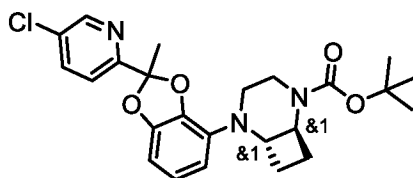
Метил-(S)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



pTsOH (0,357 г, 1,88 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S*)-4-амино-3-хлор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 23** (5,08 г, 18,77 ммоль), и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (3,77 г, 24,40 ммоль) в MeCN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1,16 г, 7,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и экстрагировали с помощью NaHCO₃ (водн., 2 × 3 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (50–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г, 86%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 329,1.

Промежуточное соединение 25

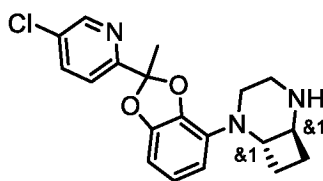
rac-трет-Бутил-(1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



Смесь 2-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина (*WO 2020234726*) (2,85 г, 8,73 ммоль), *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата (2,78 г, 13,1 ммоль), RuPhos (815 мг, 1,75 ммоль), Pd₂(dba)₃ (800 мг, 873 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (2,52 г, 26,2 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂(газ.) в течение ночи и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% МТВЕ в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 30%) в виде желтого клейкого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 458,2.

Промежуточное соединение 26

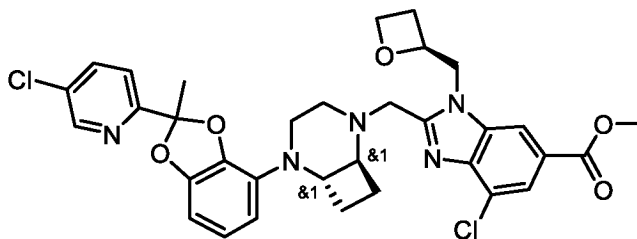
rac-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-
диазабицикло[4.2.0]октан



Раствор HCl в Et₂O (2 М, 439 мг, 0,6 мл) добавляли к раствору *rac*-*трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 25** (1,2 г, 2,2 ммоль), в DCM (20 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении и твердые вещества высушивали *in vacuo* с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения (1,03 г, 98%) в виде бежевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 358,1.

Промежуточное соединение 27

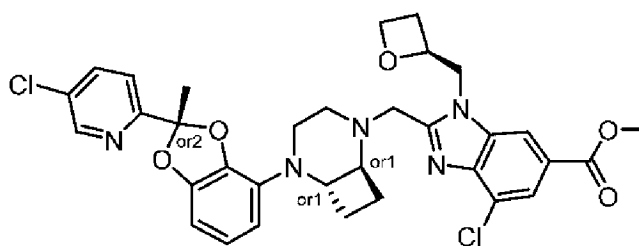
Метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



K₂CO₃ (579 мг, 4,19 ммоль) и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 24** (598 мг, 1,82 ммоль), добавляли к раствору *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (500 мг, 1,40 ммоль), в MeCN (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,555 г, 61%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 652,1.

Промежуточное соединение 28

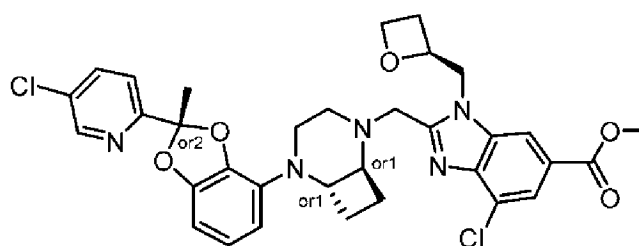
Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



ИЗОМЕР 1

Промежуточное соединение 29

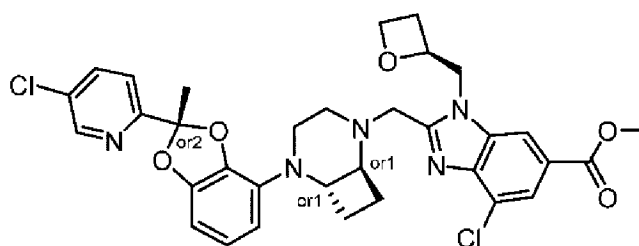
Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



ИЗОМЕР 2

Промежуточное соединение 30

Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



ИЗОМЕР 4

Диастереоизомеры метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 27** (555 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C4 (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 30% MeCN/EtOH/DEA (70/30/20 mM) в CO₂, 125 бар, при скорости потока 115 мл/мин и выявляли при 225 нм;

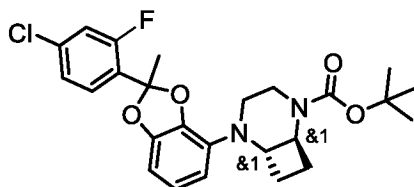
собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 28** (89 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 652,2;

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 29** (49 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 652,45;

собирали элюируемое четвертым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 30** (150 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 652,44.

Промежуточное соединение 31

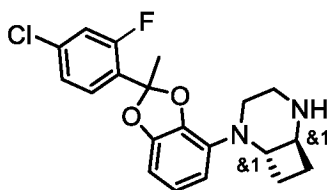
rac-трет-Бутил-(1*R*,6*R*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



Смесь 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксола (*WO 2020234726*) (2,89 г, 8,42 ммоль), *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата (2,68 г, 12,63 ммоль), RuPhos (786 мг, 1,68 ммоль), Pd₂(dba)₃ (771 мг, 842 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (2,43 г, 25,27 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали в атмосфере N₂ (газ.) при 100°C в течение ночи и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% МТВЕ в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 35%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 475,0.

Промежуточное соединение 32

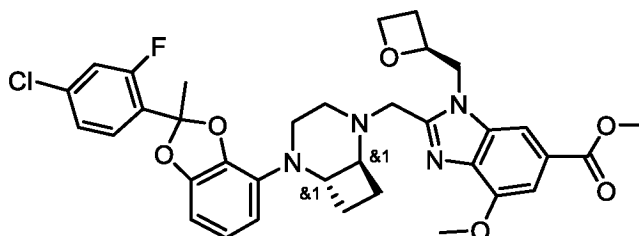
rac-(1*R*,6*R*)-2-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



Раствор HCl в Et₂O (2 M, 439 мг, 0,6 мл) добавляли к раствору *rac*-*трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 31** (1,1 г, 2,3 ммоль), в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения (950 мг, 98%) в виде бежевого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 375,0.

Промежуточное соединение 33

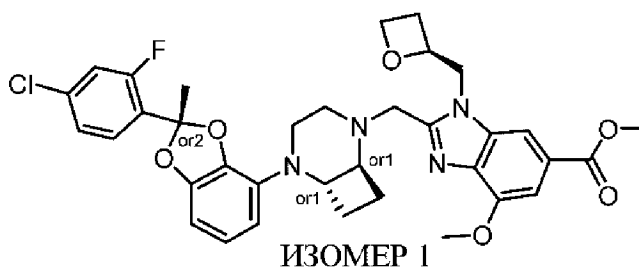
Метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



DIPEA (824 мг, 6,38 ммоль) добавляли к суспензии гидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 32** (598 мг, 1,59 ммоль), метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 10** (518 мг, 1,59 ммоль), и NaI (1,2 г, 7,97 ммоль) в MeCN (5 мл) при 20°C и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли с помощью EtOAc (10 мл). Органический слой промывали с помощью нас. NaHCO₃ (водн., 20 мл) и солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 40–65%), с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, 35%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 663,2.

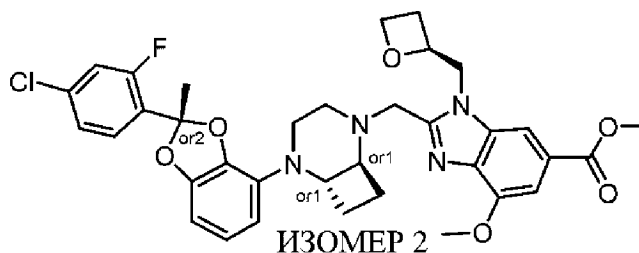
Промежуточное соединение 34

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-(((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



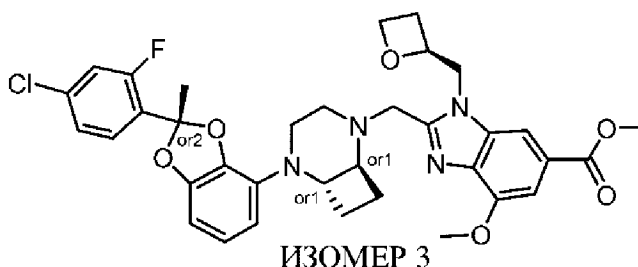
Промежуточное соединение 35

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Промежуточное соединение 36

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Диастереомеры **промежуточного соединения 33** (218 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Whelk-O1 (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 35% MeCN/MeOH/DEA (50/50/20 мм) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 400 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (148 мг) и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 36** (28 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 663,4.

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений (148 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IH (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с

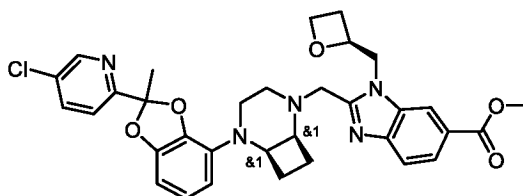
помощью 10% MeCN/MeOH/DEA (50/50/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 230 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 34** (85 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 663,3; и

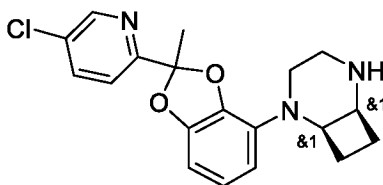
собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 35** (30 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 663,3.

Промежуточное соединение 37

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Стадия а). *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



TFA (354 мкл, 4,60 ммоль) добавляли к раствору *rac*-*трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 11** (421 мг, 0,92 ммоль), в DCM (3,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения стадии а); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 358,3.

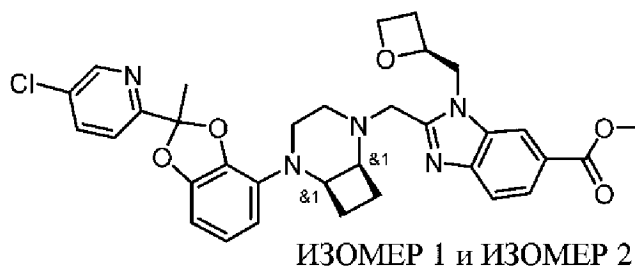
Стадия б). Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

Неочищенный продукт из **стадии а)** растворяли в MeCN (3 мл) и K₂CO₃ (381 мг, 2,76 ммоль) и добавляли метил-(*S*)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (270 мг, 0,92 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Фильтрат

собирали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30–100% EtOAc в гептане, затем 5% EtOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,450 г, 79%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 616,3.

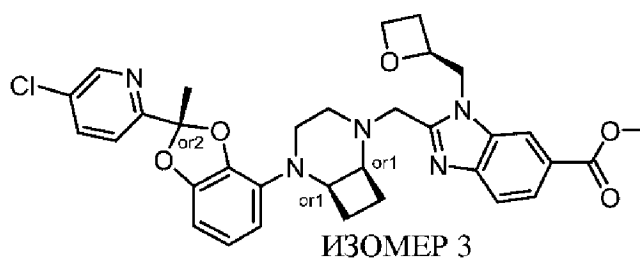
Промежуточное соединение 38

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1 и изомер 2



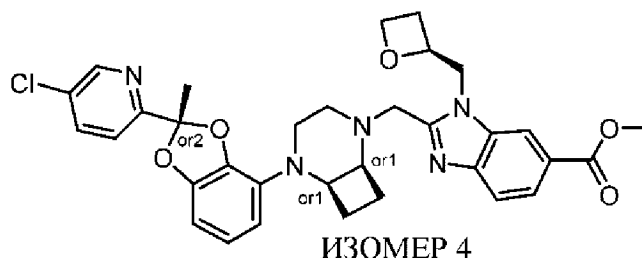
Промежуточное соединение 39

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 40

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 37** (480 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IH

(250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 25% EtOH/DEA (100/20 мМ) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 140 мл/мин и выявляли при 230 нм и

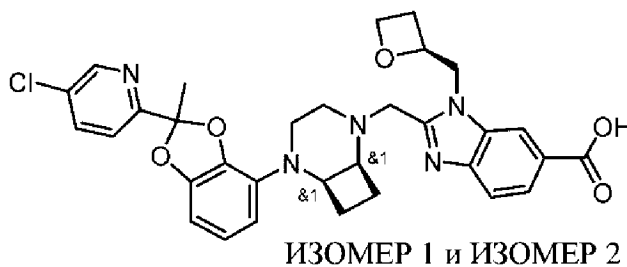
собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомера 1 и изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 38** (158 мг);

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 39** (91 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 616,50;

и собирали элюируемое третьим соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 40** (72 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 616,40.

Промежуточное соединение 41

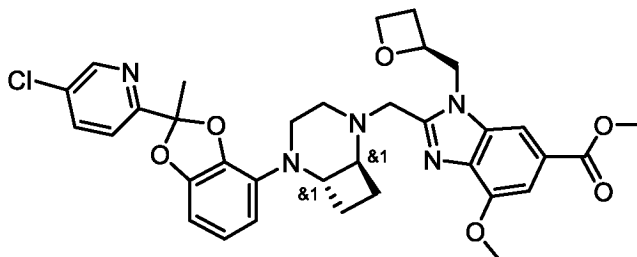
2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1 и изомер 2



Смесь изомера 1 и изомера 2 метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 38** (200 мг, 0,32 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (90 мг, 0,65 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением изомера 1 и изомера 2 указанного в заголовке соединения (0,120 г, 61,4%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 602,4.

Промежуточное соединение 42

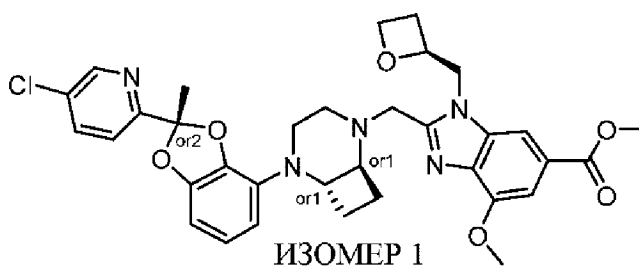
Метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



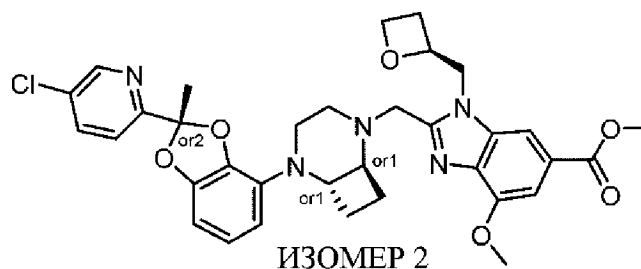
K_2CO_3 (463 мг, 3,35 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 10** (399 мг, 1,23 ммоль), добавляли к раствору *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (400 мг, 1,12 ммоль), в MeCN (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Фильтрат собирали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,47 г, 65%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,4.

Промежуточное соединение 43

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1

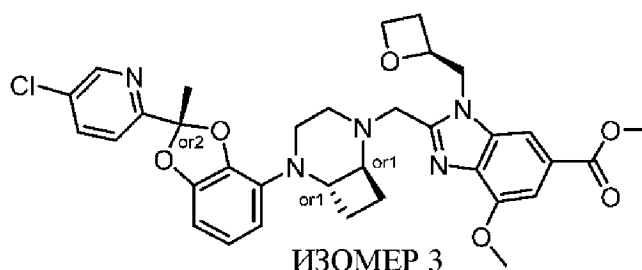
**Промежуточное соединение 44**

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



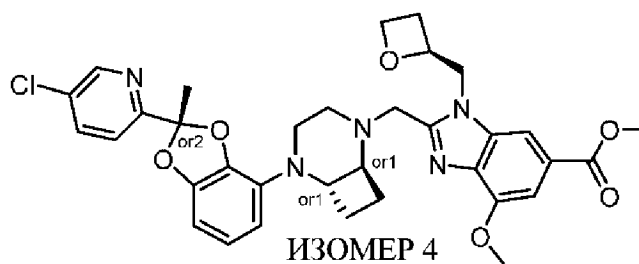
Промежуточное соединение 45

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 46

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 42** (470 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке DСРаkА (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 18% MeOH/DEА (100/20 мМ) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 70 мл/мин и выявляли при 240 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси всех четырех стереоизомеров.

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Whelk-O1 (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 35% MeOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 400 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первую смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (107 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (120 мг);

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений (107 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Lux C3 (OJ) (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 15% MeOH/MeCN/DEA (85/15/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 230 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 43** (53 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,5;

и собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 44** (43 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,4.

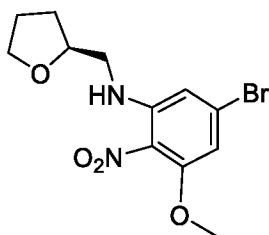
Стереоизомеры элюируемой второй смеси соединений (120 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Kromasil XT (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 10% MeCN/MeOH/NH₃ (50/50/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 70 мл/мин и выявляли при 254 нм;

Собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 45** (30 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,5; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 46** (54 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,7.

Промежуточное соединение 47

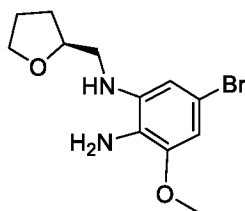
(S)-5-Бром-3-метокси-2-нитро-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилин



DIPEA (3,73 мл, 21,35 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанамина (1,08 г, 10,68 ммоль) и 5-бром-1-фтор-3-метокси-2-нитробензола (2,67 г, 10,68 ммоль) в MeCN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 57°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,39 г, 68%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 333,1.

Промежуточное соединение 48

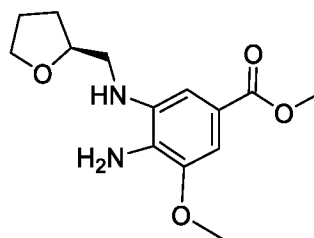
(*S*)-5-Бром-3-метокси-*N*1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензол-1,2-диамин



DIPEA (6,07 мл, 34,73 ммоль) и HSiCl₃ (2,453 мл, 24,31 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору (*S*)-5-бром-3-метокси-2-нитро-*N*-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)анилина, **промежуточного соединения 47** (2,3 г, 6,95 ммоль), в MeCN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин и затем при к. т. в течение 30 мин. Добавляли по каплям NaHCO₃ (водн., 10 мл) и двухфазную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 5 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 96%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 303,1.

Промежуточное соединение 49

Метил-(*S*)-4-амино-3-метокси-5-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат

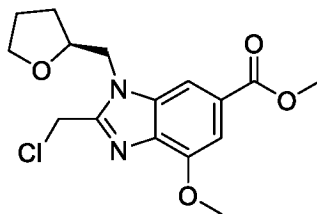


DIPEA (8,70 мл, 49,80 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-5-бром-3-метокси-*N*¹-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензол-1,2-диамина, **промежуточного соединения 48** (1,5 г, 4,98 ммоль), и Pd(dppf)Cl₂ (292 мг, 0,40 ммоль) в MeOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере CO (газ.) при 9 атм. и 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре ополаскивали с помощью MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали

посредством флэш-хроматографии на силикагеле (20–60% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (444 мг, 32%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 281,2.

Промежуточное соединение 50

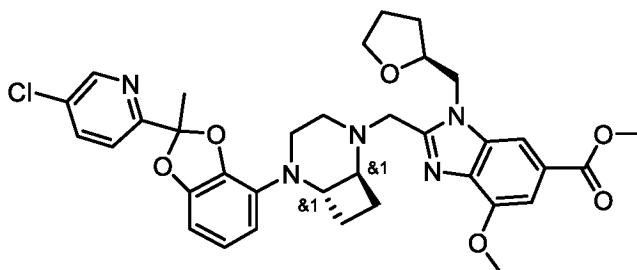
Метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



pTsOH (149 мг, 0,78 ммоль) добавляли к раствору метил-(*S*)-4-амино-3-метокси-5-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 49** (440 мг, 1,57 ммоль), и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (485 мг, 3,14 ммоль) в MeCN (10 мл) и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и промывали с помощью NaHCO₃ (водн., 2 × 3 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 85%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 399,0.

Промежуточное соединение 51

Метил-2-(((1*R,S*,6*R,S*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

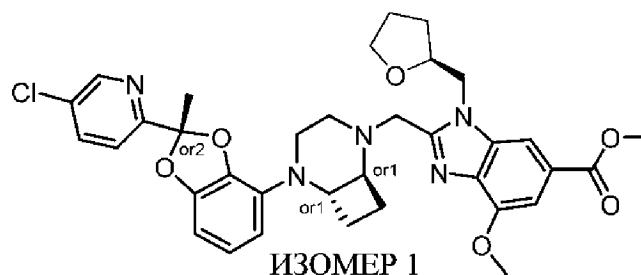


K₂CO₃ (406 мг, 2,93 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 50** (340 мг, 1,00 ммоль), добавляли к раствору *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (350 мг, 0,98 ммоль), в MeCN (5 мл) и реакцию смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали с помощью NaHCO₃ (водн., 10 мл), высушивали над MgSO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc в гептане, затем 3% EtOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,377 г, 58%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 660,64.

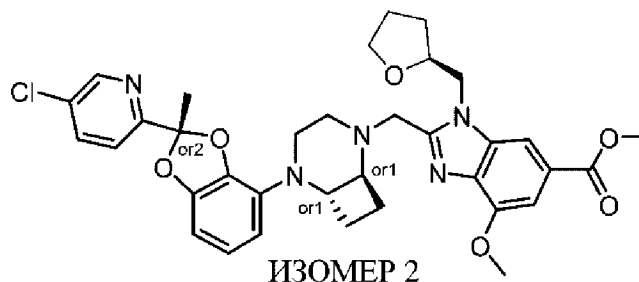
Промежуточное соединение 52

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



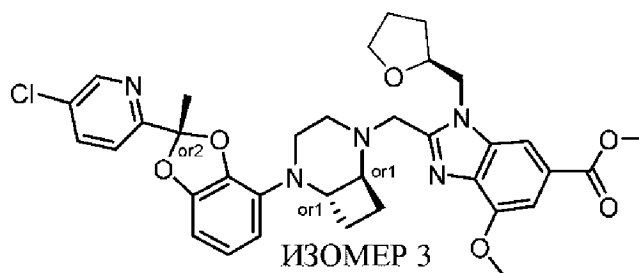
Промежуточное соединение 53

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Промежуточное соединение 54

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Диастереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-

(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 51** (377 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Whelk-O1 (250 × 50, 10 мкм), элюировали с помощью 40% MeOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 400 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (191 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (200 мг).

Сtereoизомеры элюируемой первой смеси соединений (191 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Kromasil XT (250 × 20, 5 мкм), элюировали с помощью 10% MeOH/NH₃ (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 100 мл/мин и выявляли при 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 52** (29 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,4; и

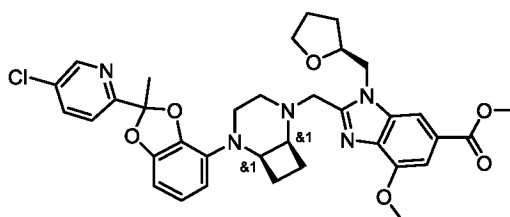
собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 53** (52 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,5.

Сtereoизомеры элюируемой второй смеси соединений (200 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на Kromasil XT (150 × 4,6, 5 мкм), элюировали с помощью 6% MeOH/NH₃ (100/20 mM) в CO₂, 140 бар, при скорости потока 70 мл/мин и выявляли при 240 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 54** (31 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,7.

Промежуточное соединение 55

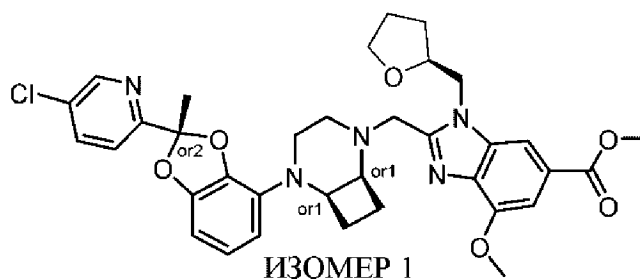
Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



K_2CO_3 (406 мг, 2,93 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 50** (340 мг, 1,00 ммоль), добавляли к раствору *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 12 стадии а**) (350 мг, 0,98 ммоль), в MeCN (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит, фильтрат собирали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,382 г, 59%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,4.

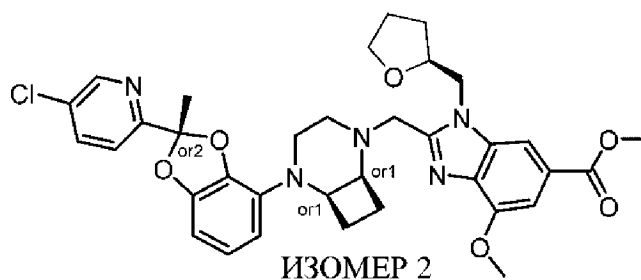
Промежуточное соединение 56

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



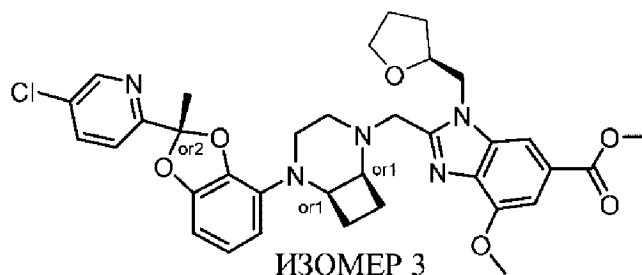
Промежуточное соединение 57

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



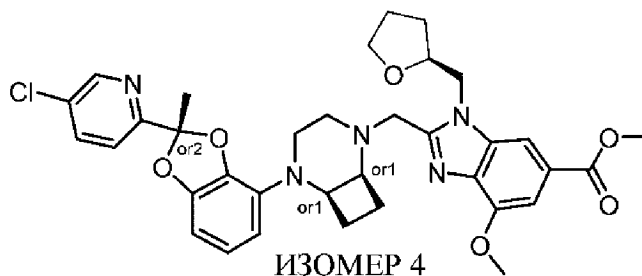
Промежуточное соединение 58

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 59

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 55** (382 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Whelk-O1 (250 × 50, 10 мкм), элюировали с помощью 45% MeOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 400 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (224 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (162 мг).

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C3 (OJ) (250 × 30, 5 мкм), элюировали с помощью 17% MeCN/MeOH/DEA (85/15/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 120 мл/мин и выявляли при 240 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 56** (74 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,7; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 57** (109 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 660,5.

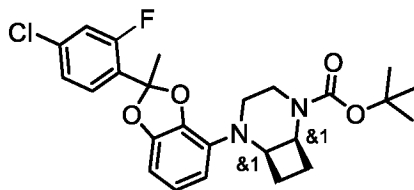
Сtereoизомеры элюируемой второй смеси соединений (162 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX C3 (OJ) (250 × 30, 5 мкм), элюировали с помощью 18% MeCN/MeOH/DEA (85/15/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 120 мл/мин и выявляли при 240 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 58** (67 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 660,4; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 59** (67 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 660,7.

Промежуточное соединение 60

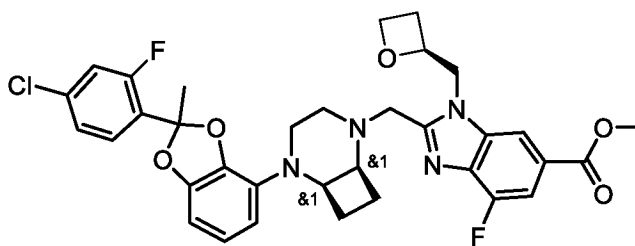
rac-трет-Бутил-(1*R*,6*S*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



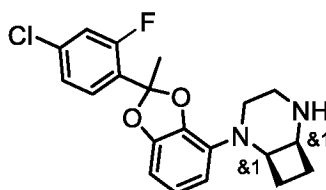
Pd₂(dba)₃ (366 мг, 0,40 ммоль) добавляли к смеси 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксола (*WO 2020234726*) (1,37 г, 4,0 ммоль), *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 4** (849 мг, 4,00 ммоль), RuPhos (747 мг, 1,60 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (1,54 г, 16,00 ммоль) в дегазированном толуоле (10 мл). Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3), затем перемешивали при 100°C в течение 10 мин. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита и слой ополаскивали с помощью толуола. Фильтрат собирали и растворитель выпаривали. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, 50%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 475,3.

Промежуточное соединение 61

Метил-2-(((1*R*,6*S*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Стадия а). *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



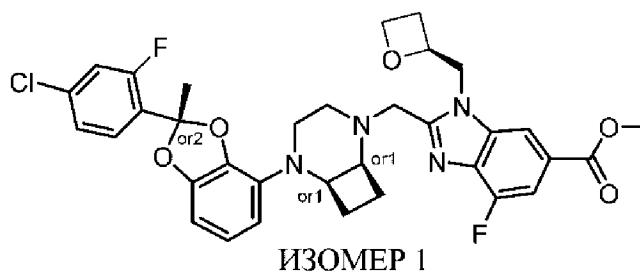
TFA (770 мкл, 10,0 ммоль) добавляли к раствору *rac*-*трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 60** (950 мг, 2,00 ммоль), в MeCN (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с толуолом (\times 1) и затем MeCN (\times 2) с получением неочищенного указанного в подзаголовке соединения; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 375,2.

Стадия b). Метил-2-(((1*R*,6*S*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-((*S*)-оксетан-2-ил)метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

K₂CO₃ (829 мг, 6,00 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 7** (751 мг, 2,40 ммоль), добавляли к раствору продукта **стадии а)** в MeCN (30 мл) и реакционную смесь нагревали при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат собирали и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гептане). Продукт, содержащий фракции, собирали и концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod F (градиент: 40–70%), с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 62%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 651,2.

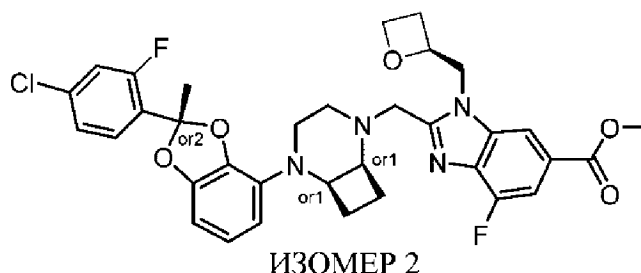
Промежуточное соединение 62

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



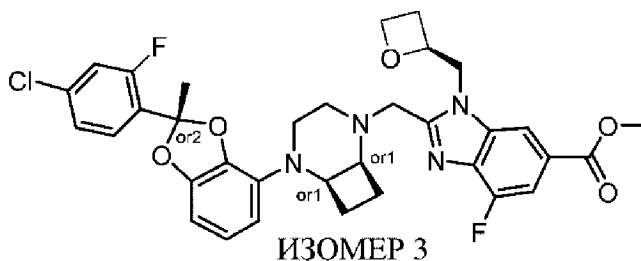
Промежуточное соединение 63

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



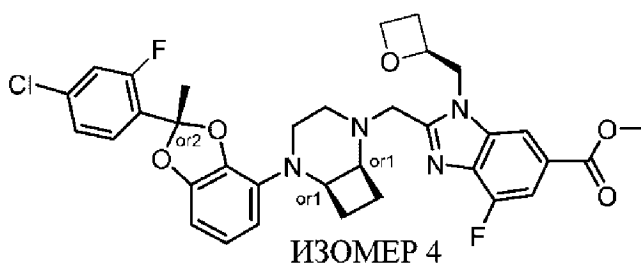
Промежуточное соединение 64

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 65

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Стереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 61** (810 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Lux C4 (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 18% EtOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 135 бар, при скорости потока 350 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси стереоизомеров (318 мг).

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 64** (177 мг, 22%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 651,3;

собирали элюируемое третьим соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 65** (159 мг, 20%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 651,4.

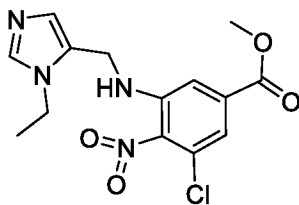
Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений (318 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Lux C3 (OJ) (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 8% MeOH/DEA (100/20 mM) в CO₂, 130 бар, при скорости потока 130 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 62** (114 мг, 14%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 651,3; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 63** (129 мг, 16%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 651,3.

Промежуточное соединение 66

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

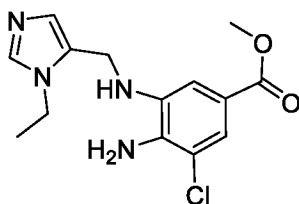


Метил-3-хлор-5-фтор-4-нитробензоат (7,93 г, 33,95 ммоль), (1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метанамин (4,25 г, 33,95 ммоль) и DIPEA (10,97 г, 84,87 ммоль) смешивали в DMF (80 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и фильтровали. Осадок собирали и высушивали с получением указанного в

заголовке соединения (11,5 г) в виде темно-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 325,6.

Промежуточное соединение 67

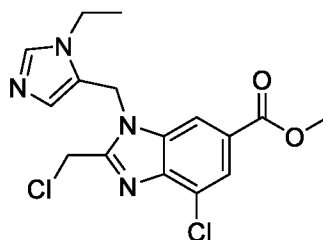
Метил-4-амино-3-хлор-5-(((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат



Влажный Pt/C (1%, 1,99 г, 10,2 ммоль) добавляли к суспензии метил-3-хлор-5-(((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата, **промежуточного соединения 66** (11,52 г, 34,01 ммоль), в MeOH (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) при 1 атм. и при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–40% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 38%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,587 (s, 1H), 7,583 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,5 (brs, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,99-3,97 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,43 (t, 3H)

Промежуточное соединение 68

Метил-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Стадия а). Метил-4-хлор-1-(((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

Добавляли 2,2,2-триэтоксигетан-1-ол (3,11 г, 17,46 ммоль) и pTsOH (100 мг, 582 мкмоль) к перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-хлор-5-(((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 67** (1,8 г, 5,82 ммоль), в MeCN (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и с помощью NaHCO₃ (водн.), высушивали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного

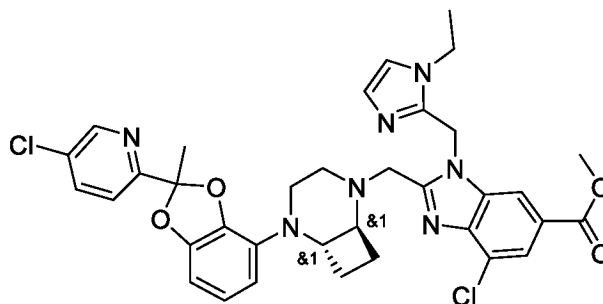
указанного в подзаголовке соединения (2,04 г, чистота 60%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 349,2.

Стадия b). Метил-4-хлор-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

Метил-4-хлор-1-((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)-2-(гидроксиметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат **стадии а)** (2,04 г, 5,85 ммоль) добавляли порциями к энергично перемешиваемой смеси SOCl₂ (6,97 г, 58,55 ммоль) и DMF (одна капля). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения (1,8 г, 71%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 367,2.

Промежуточное соединение 69

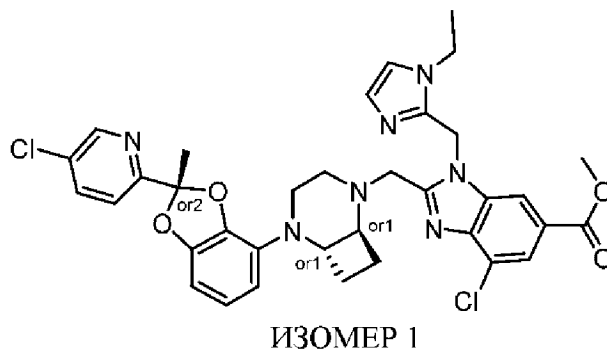
rac-Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Метил-4-хлор-2-(хлорметил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 68** (281 мг, 766 мкмоль), дигидрохлорид *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточное соединение 26** (330 мг, 766 мкмоль), DIPEA (594 мг, 4,6 ммоль) и NaI (459 мг, 3,06 ммоль) смешивали в DMF (20 мл) и реакцию смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали несколько раз с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 40–65%), с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 29%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 690,2.

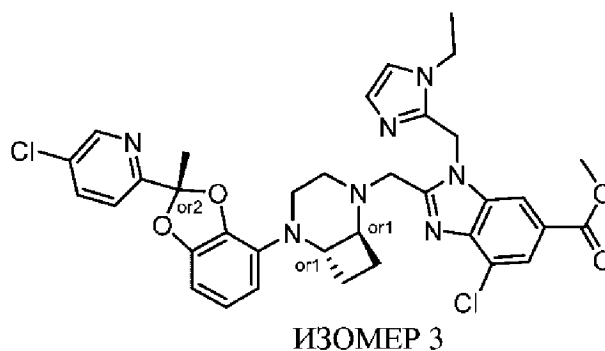
Промежуточное соединение 70

rel-Метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



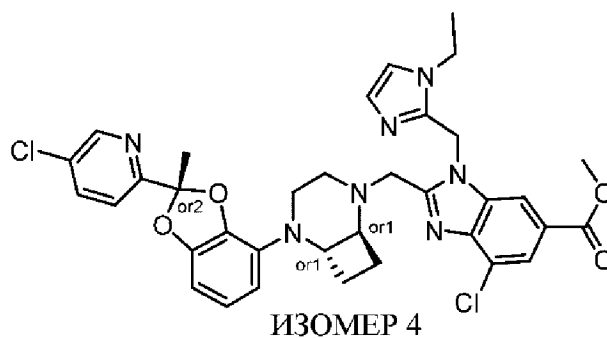
Промежуточное соединение 71

rel-Метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 72

rel-Метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Стереоизомеры *rac*-метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного**

соединения 69, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IC III (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан-IPA-MeOH (50:25:25) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 70** (39 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 691,2;

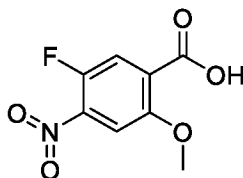
собирали элюируемую третьей смесью соединений и выпаривали с получением смеси изомеров, которые разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OD-H (200 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан-IPA-MeOH (80:10:10) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 71** (16 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 689,0; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 72** (35 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 689,0.

Промежуточное соединение 73

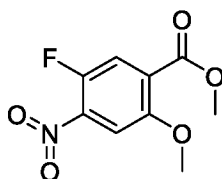
5-Фтор-2-метокси-4-нитробензойная кислота



H₂O₂ (35% об./об.) (148 мл, 3,51 моль) добавляли к раствору 4-амино-5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (25,0 г, 135,02 ммоль) в TFA (375 мл, 4,86 моль). Реакционную смесь осторожно нагревали при 50°C в течение 16 ч, и раствор из темно-оранжевого прозрачного раствора превращался в бледно-желтый прозрачный раствор. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, 62%); MS (ESI) *масса/заряд* [M-H]⁻ 214,0.

Промежуточное соединение 74

Метил 5-фтор-2-метокси-4-нитробензоат

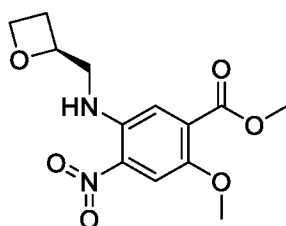


SOCl₂ (20,74 г, 174,31 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-фтор-2-метокси-4-нитробензойной кислоты, **промежуточного соединения 73** (25,0 г, 116,21 ммоль), в сухом

MeOH (150 мл) и реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в горячем гексане и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 18%); GC/MS [229,0], время удерживания 8,439 мин.

Промежуточное соединение 75

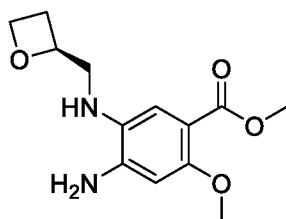
Метил-(S)-2-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Метил-5-фтор-2-метокси-4-нитробензоат, **промежуточное соединение 74** (2,0 г, 8,73 ммоль), 1-[(2S)-оксетан-2-ил]метанамин (836 мг, 9,6 ммоль) и DIPEA (4,56 мл, 26,19 ммоль) смешивали в DMSO (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью МТВЕ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 65%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 297,0

Промежуточное соединение 76

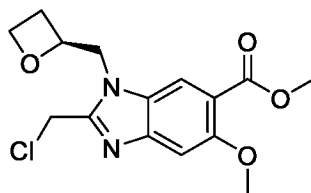
Метил-(S)-4-амино-2-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат



Pd/C (10%, 50 мг) добавляли к раствору метил-(S)-2-метокси-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 75** (2,1 г, 5,67 ммоль), в THF (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) при давлении и температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 13%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 267,2.

Промежуточное соединение 77

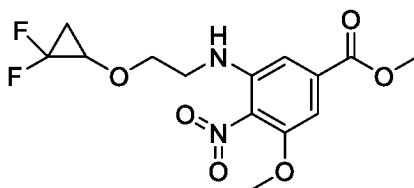
Метил-(S)-2-(хлорметил)-5-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (184 мг, 1,19 ммоль) и pTsOH•H₂O (19 мг, 99 мкмоль) добавляли к раствору метил-(S)-4-амино-2-метокси-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 76** (265 мг, 995 мкмоль), в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 75%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 325,2.

Промежуточное соединение 78

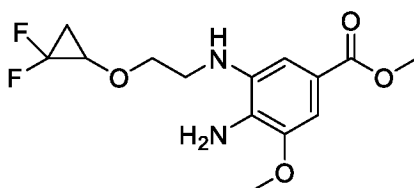
Метил-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-метокси-4-нитробензоат



Метил-3-фтор-5-метокси-4-нитробензоат (1,5 г, 6,55 ммоль), 2-(2,2-дифторциклопропокси)этанамин (1,36 г, 7,85 ммоль) и DIPEA (3,42 мл, 19,63 ммоль) смешивали в DMSO (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 75%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 347,1.

Промежуточное соединение 79

Метил-4-амино-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-метоксибензоат

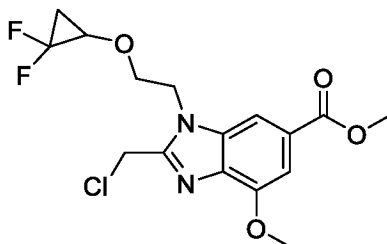


Pt/C (10%, 25 мг) добавляли к раствору метил-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-метокси-4-нитробензоата, **промежуточного**

соединения 78 (2,2 г, 6,35 ммоль), в MeOH (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) при давлении и температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, 66%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 317,2.

Промежуточное соединение 80

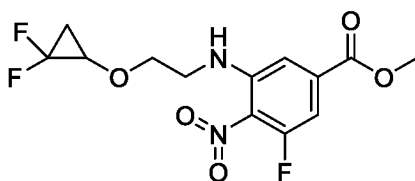
Метил-2-(хлорметил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (293 мг, 1,8 ммоль) и pTsOH•H₂O (30 мг) добавляли к раствору метил-4-амино-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-метоксибензоата, **промежуточного соединения 79** (0,5 г, 1,5 ммоль), в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 87%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 375,0.

Промежуточное соединение 81

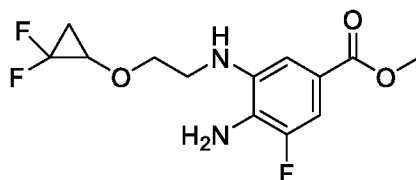
Метил-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-фтор-4-нитробензоат



Метил-3,5-дифтор-4-нитробензоат (4,0 г, 18,42 ммоль), 2-(2,2-дифторциклопропокси)этан-1-амин (2,53 г, 18,42 ммоль) и DIPEA (6,42 мл, 36,85 ммоль) смешивали в THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 97%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 335,2.

Промежуточное соединение 82

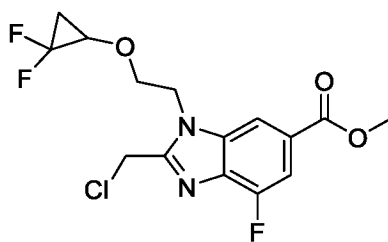
Метил-4-амино-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-фторбензоат



Pt/C (1%, 40,8 мг) добавляли к раствору метил-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-фтор-4-нитробензоата, **промежуточного соединения 81** (6,0 г, 17,9 моль), в MeOH (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) при давлении и температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc, 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 71%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 305,0.

Промежуточное соединение 83

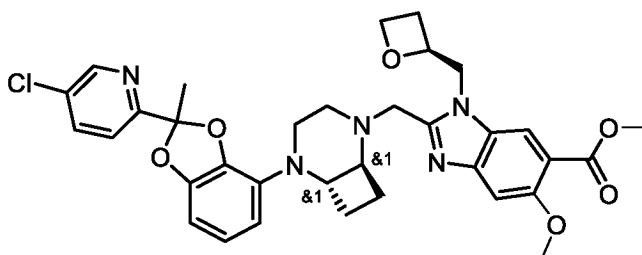
Метил-2-(хлорметил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (2,74 г, 17,75 ммоль) и pTsOH•H₂O (281 мг, 1,48 ммоль) добавляли к раствору метил-4-амино-3-((2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)амино)-5-фторбензоата, **промежуточного соединения 82** (4,5 г, 14,79 ммоль), в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 56%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 335,2.

Промежуточное соединение 84

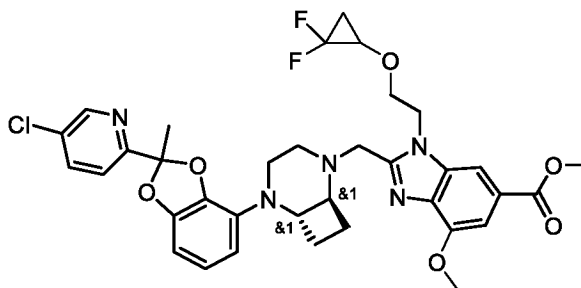
Метил-2-(((1RS,6RS)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-5-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из гидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (222 мг, 0,66 ммоль), и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-5-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 77** (201 мг, 0,62 ммоль), аналогично описанию для **промежуточного соединения 33** с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 6%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,2.

Промежуточное соединение 85

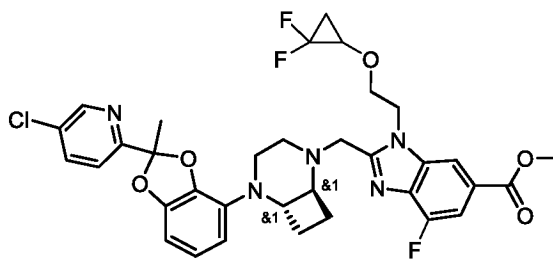
rac-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Метил-2-(хлорметил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 80** (440 мг, 1,1 ммоль), и DIPEA (455 мг, 4,2 ммоль)) добавляли к раствору гидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (504 мг, 1,4 ммоль), в MeCN (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали нас. NaCl (водн.), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod G (градиент: 0–60%), с получением указанного в заголовке соединения (197 мг, 25%) в виде желтого масла; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 696,2.

Промежуточное соединение 86

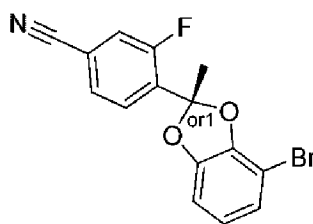
rac-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из гидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (403 мг, 1,12 ммоль), и метил-2-(хлорметил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 83** (371 мг, 1,0 ммоль), как описано для **промежуточного соединения 85**, с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 11%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 684,2.

Промежуточное соединение 87

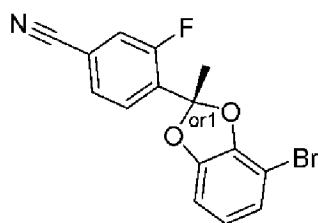
rel-(*R*)-4-(4-Бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил, изомер 1



Изомер 1

Промежуточное соединение 88

rel-(*R*)-4-(4-Бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил, изомер 2



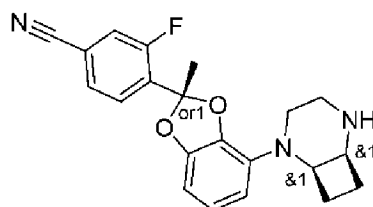
Изомер 2

Энантиомеры 4-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила *WO 2020207474* (4,5 г, 13,47 ммоль) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiral Art Amylose-C NEO (250 × 50 мм, 10 мкм), элюировали с помощью 25% IPA в гексане в CO₂, 100 бар, при скорости потока 200 мл/мин и выявляли при 220 нм; собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 87** (1,0 г, 22%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,11 (s, 3H), 6,84 (t, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,72 – 7,84 (m, 2H), 8,02 (d, 1H); и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 88** (1,2 г, 27%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,11 (s, 3H), 6,84 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,67 – 7,81 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H).

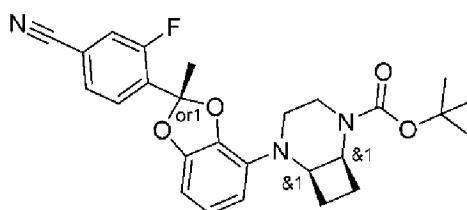
Промежуточное соединение 89

4-((R^*)-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-Диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил, смесь 1 изомеров



Смесь 1 изомеров

Стадия а). трет-Бутил-(1*RS*,6*SR*)-5-((R^*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат, смесь 1 изомеров



Смесь 1 изомеров

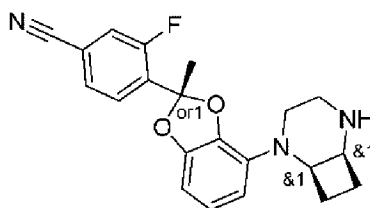
Cs_2CO_3 (921 мг, 2,83 ммоль) добавляли к смеси изомера 1 *rel*-(R)-4-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 87** (472 мг, 1,41 ммоль), *rac*-трет-бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 4** (300 мг, 1,41 ммоль), и Pd-PEPSSI-IHepCl (119 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и органический слой промывали с помощью нас. солевого раствора (2×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (градиент: 20–25% EtOAc в петролейном эфире) с получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения (480 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,0.

Стадия b). 4-((R^*)-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-Диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил, смесь 1 изомеров

pTsOH (533 мг, 3,09 ммоль) добавляли к раствору продукта из стадии а) (480 мг) в DCM (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения в виде соли пара-толуолсульфоновой кислоты (900 мг, 100%) в виде синего твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 365,9.

Промежуточное соединение 90

4-((R*)-4-((1SR,6RS)-2,5-Диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил, смесь 2 изомеров

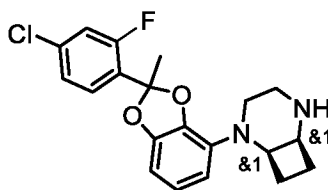


Смесь 2 изомеров

Указанное в заголовке соединение получали за две стадии, как описано для **промежуточного соединения 89**, из изомера 2 *rel*-(R)-4-(4-бром-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 88** (472 мг, 1,41 ммоль), и *rac-трет*-бутил-(1R,6S)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 4** (300 мг, 1,41 ммоль), с получением смеси 2 изомеров указанного в заголовке соединения в виде соли пара-толуолсульфоновой кислоты (522 мг, 79%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 366,0.

Промежуточное соединение 91

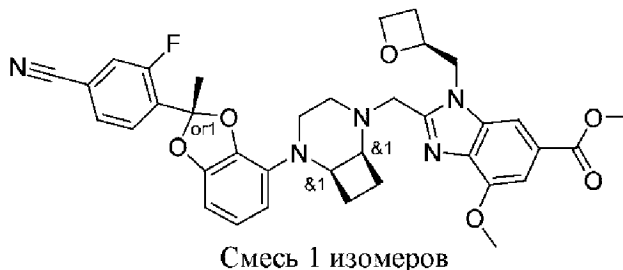
rac-(1R,6S)-2-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан



pTsOH (1,396 г, 8,11 ммоль) добавляли к раствору *rac-трет*-бутил-(1R,6S)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 60** (0,77 г, 1,62 ммоль), в DCM (15 мл) при 20°C в атмосфере N₂ (газ.) и перемешивали реакционную смесь при 35°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли пара-толуолсульфоновой кислоты (1,8 г) в виде неочищенного желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 374,9.

Промежуточное соединение 92

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 1 изомеров

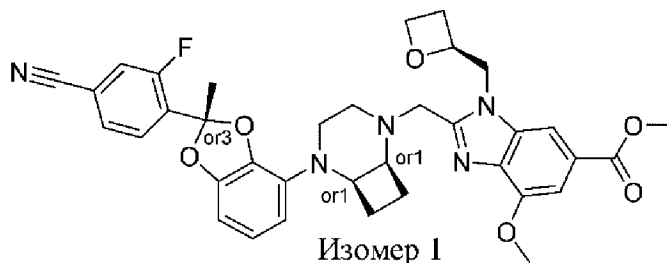


K_2CO_3 (1,254 г, 9,07 ммоль) добавляли к раствору смеси 1 изомеров паратолуолсульфоната 4-((*R*^{*})-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 89** (0,8 г, 0,91 ммоль), и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 10** (0,295 г, 0,91 ммоль), в MeCN (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (125 мл) и промывали с помощью нас. солевого раствора (50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (EtOAc:петролейный эфир, 1:5) с получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения (0,540 г, 91%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 654,3.

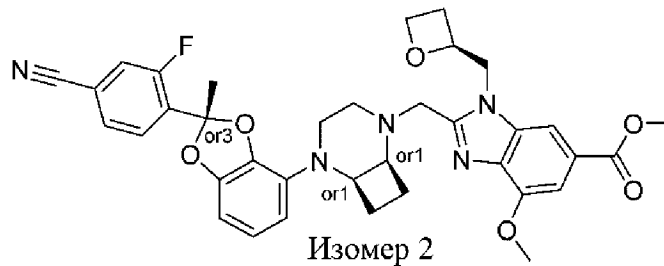
Промежуточное соединение 93

Метил-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



Промежуточное соединение 94

Метил-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



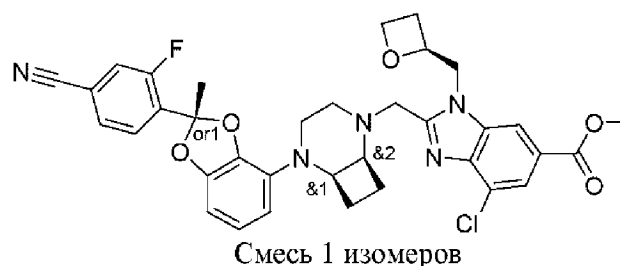
Стереоизомеры смеси 1 изомеров метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 92** (0,5 г), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IF (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 50% EtOH в гексане (0,1% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 15 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 93** (221 мг, 44%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 654,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 94** (230 мг, 46%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 654,3.

Промежуточное соединение 95

Метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 1 изомеров

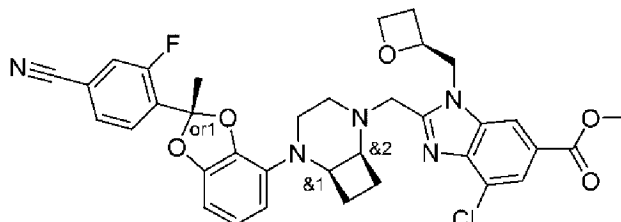


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **промежуточного соединения 92**, из смеси 1 изомеров пара-толуолсульфоната 4-((*R*^{*})-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 89** (800 мг, 0,91 ммоль), и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 24** (299 мг, 0,91 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (0–90% MeCN в воде) с

получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения (370 мг, 62%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 658,2.

Промежуточное соединение 96

Метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 2 изомеров

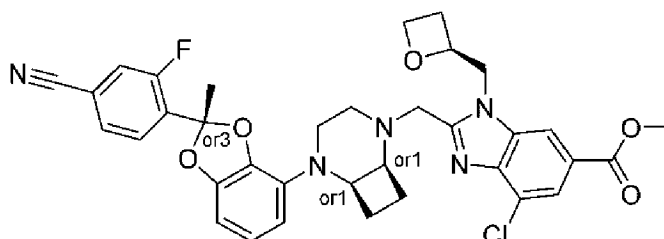


Смесь 2 изомеров

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **промежуточного соединения 92**, из смеси 2 изомеров пара-толуолсульфоната 4-((*R*^{*})-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 90** (680 мг, 0,77 ммоль), и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 24** (254 мг, 0,77 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (0–90% MeCN в воде) с получением смеси 2 изомеров указанного в заголовке соединения (400 мг, 79%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 658,1.

Промежуточное соединение 97

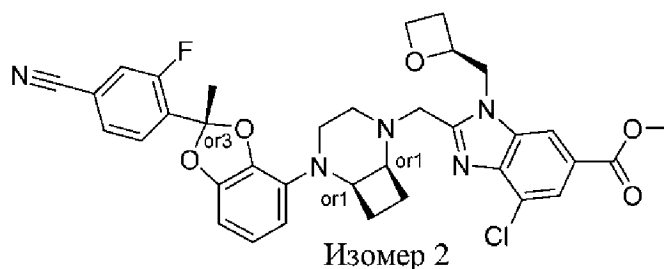
Метил-4-хлор-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



Изомер 1

Промежуточное соединение 98

Метил-4-хлор-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



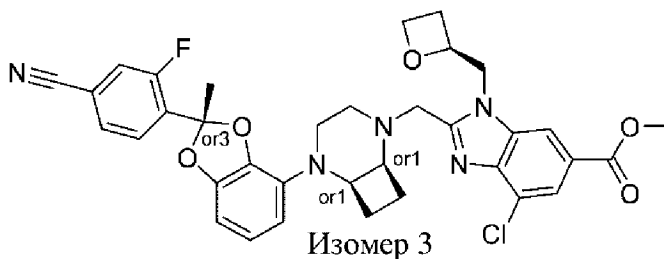
Стереоизомеры смеси 1 изомеров метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 95** (0,37 г), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IF (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 50% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 15 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 97** (130 мг, 35%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 658,2; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 98** (160 мг, 43%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 658,2.

Промежуточное соединение 99

Метил-4-хлор-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3

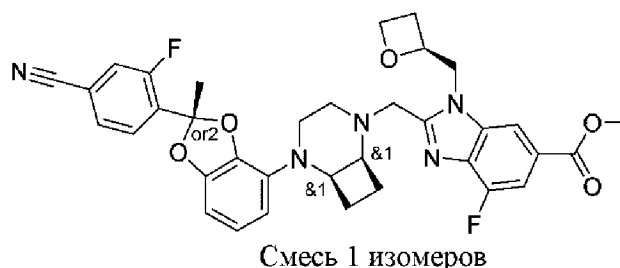


Стереоизомеры смеси 2 изомеров метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 96** (0,40 г), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IF (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 50% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 15 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 99** (160 мг, 40%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 658,1.

Промежуточное соединение 100

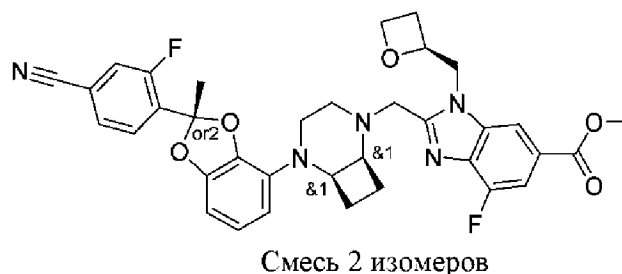
Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 1 изомеров



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **промежуточного соединения 92**, из смеси 1 изомеров пара-толуолсульфоната 4-((*R*^{*})-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 89** (800 мг, 0,91 ммоль), и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 7** (284 мг, 0,91 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (MeOH:DCM, 1:20) с получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения (450 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 642,2.

Промежуточное соединение 101

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 2 изомеров

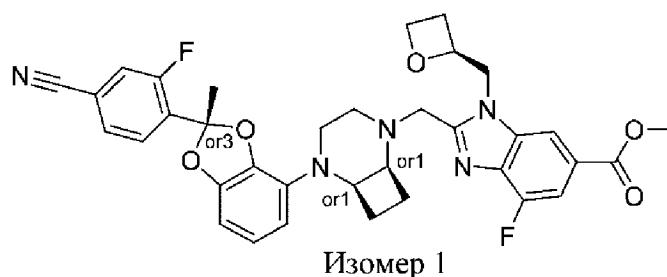


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **промежуточного соединения 92**, из смеси 2 изомеров пара-толуолсульфоната 4-((*R*^{*})-4-((1*SR*,6*RS*)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-3-фторбензонитрила, **промежуточного соединения 90** (700 мг, 0,79 ммоль), и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-фтор-

1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 7** (248 мг, 0,79 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (MeOH:DCM, 1:20) с получением смеси 2 изомеров указанного в заголовке соединения (500 мг, 98 %) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 642,3.

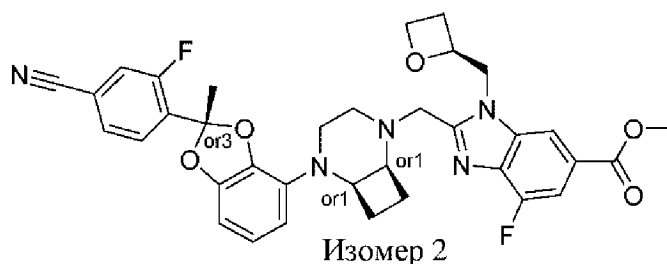
Промежуточное соединение 102

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



Промежуточное соединение 103

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



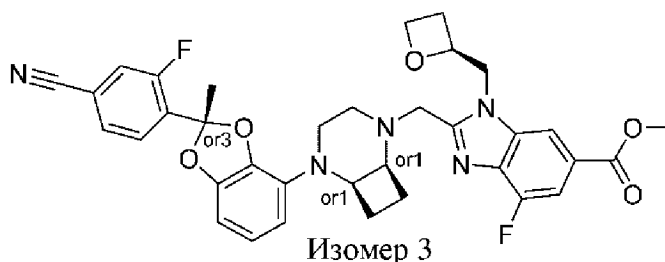
Стереоизомеры смеси 1 изомеров метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 100** (0,45 г), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak ID (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 30% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 102** (200 мг, 44%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 642,2; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 103** (191 мг, 42%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 642,0.

Промежуточное соединение 104

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3

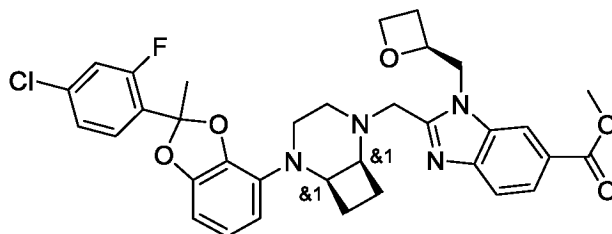


Сtereoизомеры смеси 2 изомеров метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 101** (0,495 г), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak ID (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 20% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 104** (220 мг, 49%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 642,3.

Промежуточное соединение 105

Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

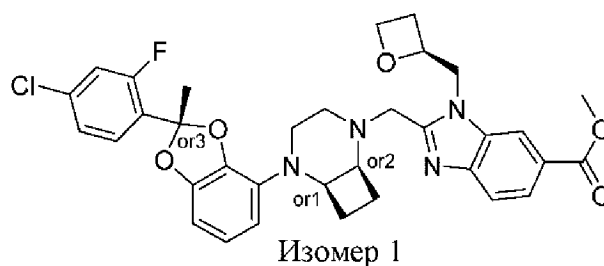


Метил-(*S*)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (132 мг, 0,45 ммоль) добавляли к смеси пара-толуолсульфоната *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 91** (500 мг, 0,45 ммоль), и K₂CO₃ (558 мг, 4,03 ммоль) в

MeCN (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали с помощью нас. солевого раствора (3 × 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир: EtOAc, 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 633,2.

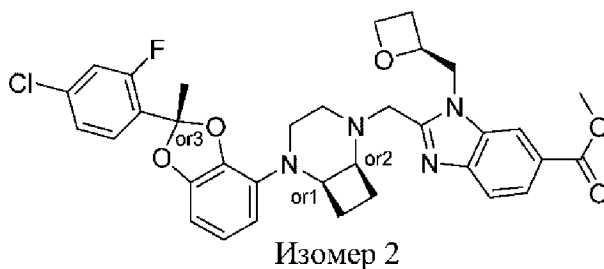
Промежуточное соединение 106

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



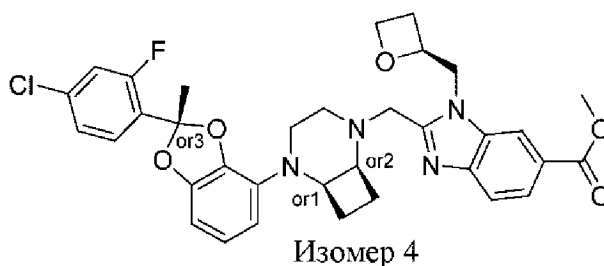
Промежуточное соединение 107

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Промежуточное соединение 108

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 105** (657 мг, 1,04 ммоль), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IE (ID 250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 5% IPA в гексан/DCM (3:1, 0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм; собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (258 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (256 мг);

Сtereoизомеры элюируемой первой смеси соединений (258 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Lux 5 мкм Amylose-1 (ID 250 × 50 мм, 10 мкм), элюировали с помощью 20% IPA в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 106** (122 мг); MS (ESI) масса/заряд [M+H]⁺ 633,1.

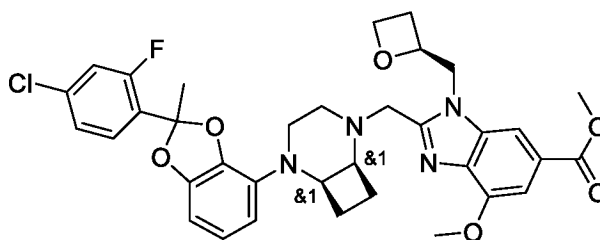
Собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 107** (85 мг); MS (ESI) масса/заряд [M+H]⁺ 633,1.

Сtereoизомеры элюируемой второй смеси соединений (256 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IE (ID 250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 10% IPA в гексан/DCM (3:1, 0,5% NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 и 254 нм;

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 108** (75 мг); MS (ESI) масса/заряд [M+H]⁺ 633,3.

Промежуточное соединение 109

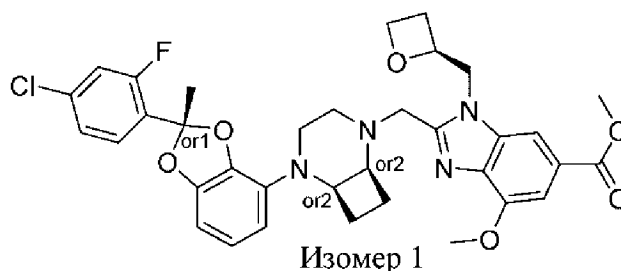
Метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Метил-(*S*)-2-(хлорметил)-4-метокси-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 10** (641 мг, 1,97 ммоль), добавляли к смеси пара-толуолсульфоната *rac*-(1*R*,6*S*)-2-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 91** (2,2 г, 1,97 ммоль), и K₂CO₃ (1,36 г, 9,86 ммоль) в MeCN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали с помощью MeCN (3 × 25 мл). Фильтрат собирали и выпаривали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (градиент: 0–100% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 65%) в виде бледно-желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 633.

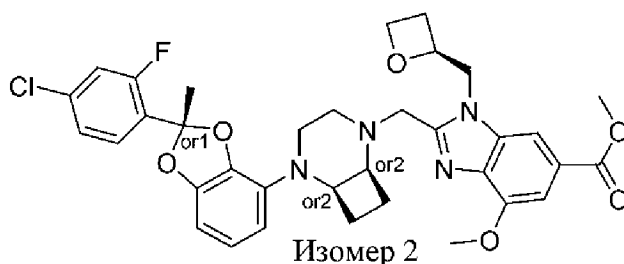
Промежуточное соединение 110

Метил-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



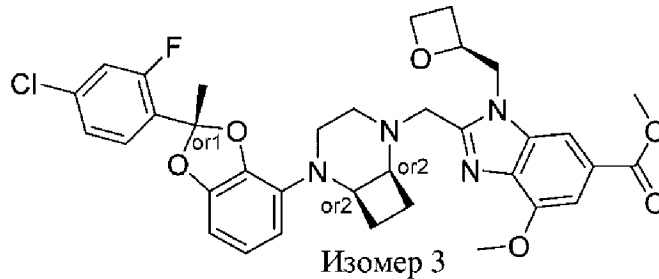
Промежуточное соединение 111

Метил-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2

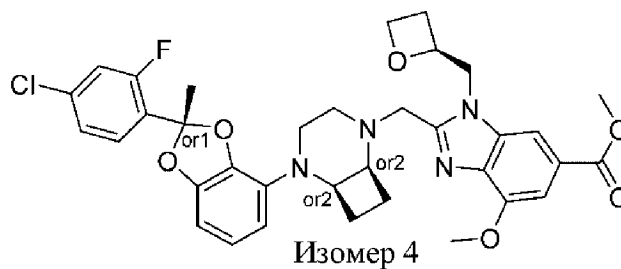


Промежуточное соединение 112

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3

**Промежуточное соединение 113**

Метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Стереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 109** (800 мг, 1,21 ммоль), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IH (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 30% IPA/MeCN (1:1, 0,1% 2 М NH₃ в MeOH) в CO₂, 100 бар, при скорости потока 60 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (400 мг) и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров (350 мг).

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений (400 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке (R, R)-Whelk-O1 Kromasil (250 × 21,1 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 10% IPA в МТВЕ (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 110** (120 мг), в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 663; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 111** (200 мг), в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 663.

Стереоизомеры элюируемой второй смеси соединений (350 мг) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IH (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 32% MeOH:MeCN (1:1, 1% 2 М NH₃ в MeOH) в CO₂, 100 бар, при скорости потока 70 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 112** (160 мг), в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 663; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 113** (90 мг), в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 663.

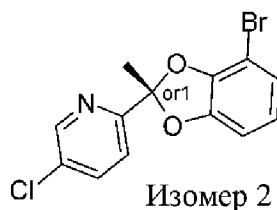
Промежуточное соединение 114

rel-(R)-2-(4-Бром-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридин, изомер 1



Промежуточное соединение 115

rel-(R)-2-(4-Бром-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридин, изомер 2



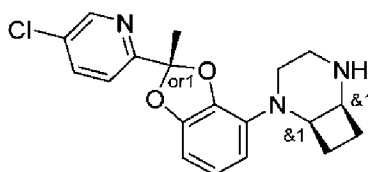
Стереоизомеры 2-(4-бром-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина WO 2020234726 (2 г, 6,12 ммоль) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке UniChiral OD-5H (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 10% IPA/гексан (1:4, 0,5% 2 М NH₃ в MeOH) в CO₂, 100 бар, при скорости потока 100 мл/мин и выявляли при 220 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 114** (400 мг, 20%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 326/328; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 115**, (400 мг, 20%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 326/328.

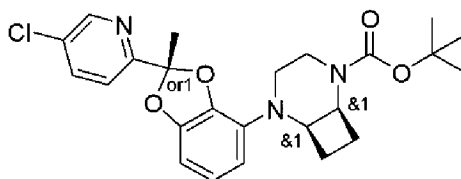
Промежуточное соединение 116

(1*RS*,6*SR*)-2-((*S*^{*})-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан, смесь 1 изомеров



Смесь 1 изомеров

Стадия а). *трет*-Бутил-(1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат, смесь 1 изомеров



Смесь 1 изомеров

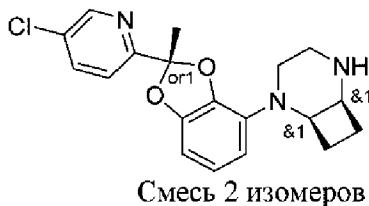
CS_2CO_3 (1,247 г, 3,83 ммоль) добавляли к смеси изомера 1 *rel*-(*R*)-2-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина, **промежуточного соединения 114** (500 мг, 1,53 ммоль), *рас-трет*-бутил-(1*R*,6*S*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 4** (271 мг, 1,28 ммоль), Palladacycle Gen 4 (73 мг, 0,060 ммоль) и 2'-(бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)фосфино)-3',6'-диметокси- N^2,N^2,N^6,N^6 -тетраметил-[1,1'-бифенил]-2,6-диамина (48 мг, 0,060 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной TLC (петролейный эфир:EtOAc, 5:1) с получением смеси 1 изомеров указанного в подзаголовке соединения (500 мг, 86%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 458,2.

Стадия б). (1*RS*,6*SR*)-2-((*S*^{*})-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан, смесь 1 изомеров

pTsOH (0,846 г, 4,91 ммоль) добавляли к раствору продукта из стадии а) (450 мг, 0,98 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 1 изомеров указанного в заголовке соединения в виде соли пара-толуолсульфоновой кислоты (1,0 г, 83%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 358,0.

Промежуточное соединение 117

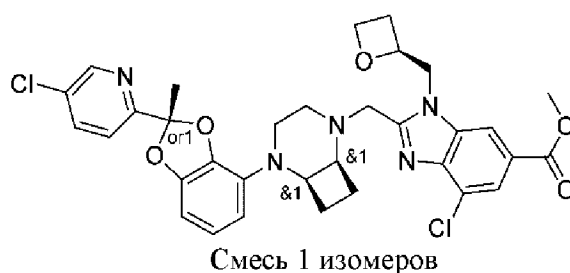
(1*RS*,6*SR*)-2-((*S*^{*})-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан, смесь 2 изомеров



Указанное в заголовке соединение получали за две стадии путем, аналогичным описанному для **промежуточного соединения 116**, из **промежуточного соединения 115** (400 мг, 1,22 ммоль) и **промежуточного соединения 4** (200 мг, 0,94 ммоль) с получением смеси 2 изомеров указанного в заголовке соединения в виде соли пара-толуолсульфоновой кислоты (400 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 358.

Промежуточное соединение 118

Метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*S*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 1 изомеров

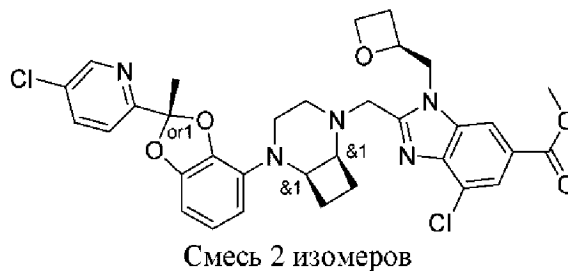


K₂CO₃ (0,635 г, 4,59 ммоль) добавляли к раствору смеси 1 изомеров пара-толуолсульфоната (1*RS*,6*SR*)-2-((*S*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 116** (0,8 г, 0,66 ммоль), и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 24** (0,216 г, 0,66 ммоль), в MeCN (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл)

и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (0–80% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (0,400 г, 94%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 650,2.

Промежуточное соединение 119

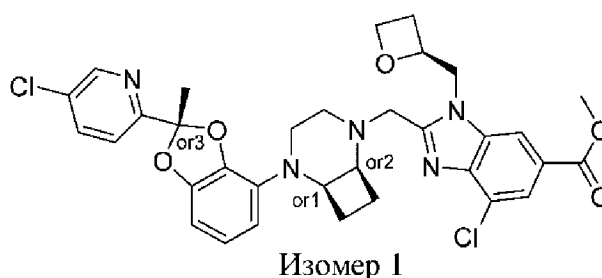
Метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, смесь 2 изомеров



Cs_2CO_3 (1,17 г, 3,58 ммоль) добавляли к раствору смеси 2 изомеров паратолуолсульфоната (1*RS*,6*SR*)-2-((*S*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 117** (380 мг, 0,72 ммоль), и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 24** (236 мг, 0,72 ммоль), в MeCN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeCN (3 × 25 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке C18 (0–100% MeCN в воде) с получением смеси 2 изомеров указанного в заголовке соединения (380 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[\text{M}+\text{H}]^+$ 650.

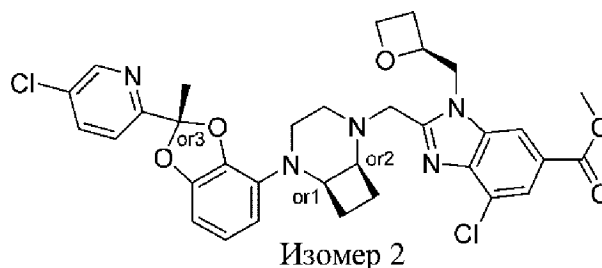
Промежуточное соединение 120

Метил-4-хлор-2-(((1*R*^{*},6*S*^{*})-5-((*R*^{*})-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



Промежуточное соединение 121

Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



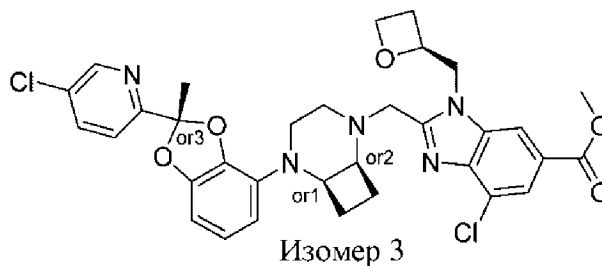
Стереоизомеры смеси 1 изомеров метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 118** (380 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak ID (ID 250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 25% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 120** (150 мг, 39%), в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 650,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 121** (150 мг, 39%), в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 650,1.

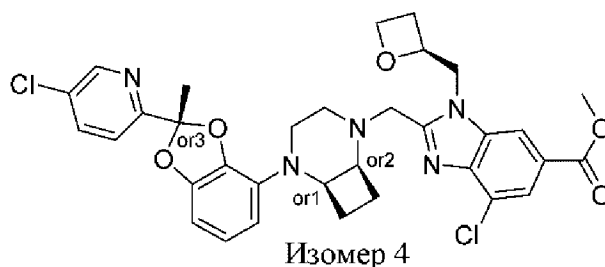
Промежуточное соединение 122

Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 123

Метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



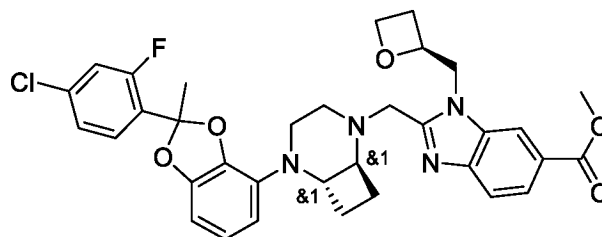
Стереоизомеры смеси 2 изомеров метил-4-хлор-2-(((1*RS*,6*SR*)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 119** (380 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak ID (ID 250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 30% EtOH в гексане (0,5% 2 М NH₃ в MeOH) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 220 нм и 254 нм;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 122** (180 мг, 47%), в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 650; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 123** (120 мг, 32%), в виде розового твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 650.

Промежуточное соединение 124

Метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

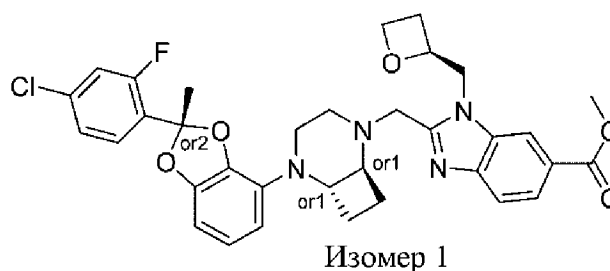


Метил-(*S*)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (370 мг, 1,26 ммоль) добавляли к суспензии гидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 32** (562 мг, 1,26 ммоль), DIPEA (974 мг, 7,54 ммоль) и NaI

(753 мг, 5,0 ммоль) в MeCN (150 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (2 × 90 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 50–70%), с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 33%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 632,2.

Промежуточное соединение 125

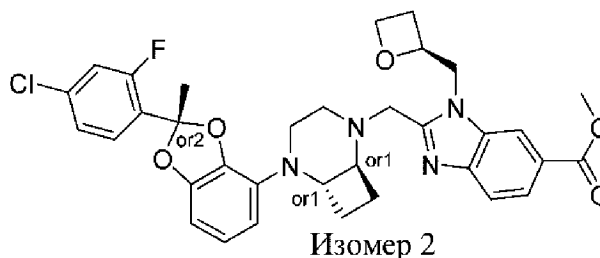
Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



Изомер 1

Промежуточное соединение 126

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Изомер 2

Стереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 124**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OZ-H (250 × 50 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:MeOH:IPA (3:1:1) при скорости потока 12 мл/мин;

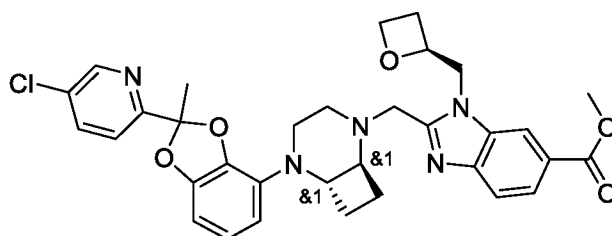
собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 125** (78 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 632,2; и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров. Изомеры разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IA-III (ID 250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:MeOH:IPA (50:25:25) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 126** (28 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 632,2.

Промежуточное соединение 127

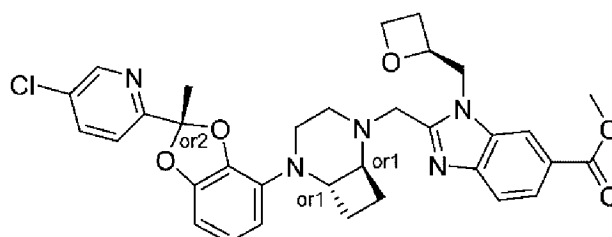
Метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Метил-2-(хлорметил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-ил]метил-1*H*-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат (254 мг, 862 мкмоль) добавляли к суспензии *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (370 мг, 1,03 ммоль), DIPEA (557 мг, 4,31 ммоль) и NaI (517 мг, 3,45 ммоль) в MeCN (10 мл) и реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–70%), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 49%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 616,2.

Промежуточное соединение 128

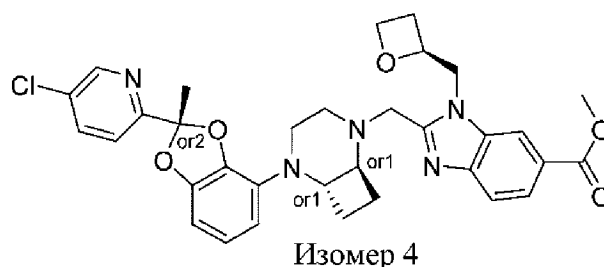
Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Изомер 3

Промежуточное соединение 129

Метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Диастереоизомеры метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 127**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRACEL OZ-H (ID 250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (80:10:10) при скорости потока 18 мл/мин;

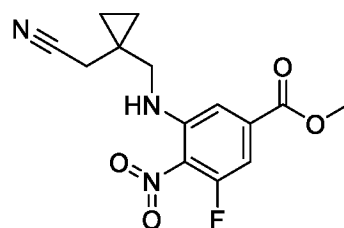
собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров. Стереоизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak AD-H (ID 250 × 21 мм, 5 мкм), элюировали с помощью MeOH в CO₂ (70:30) при скорости потока 50 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 128** (41 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 616,4; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 129** (42 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 616,4.

Промежуточное соединение 130

Метил-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-5-фтор-4-нитробензоат

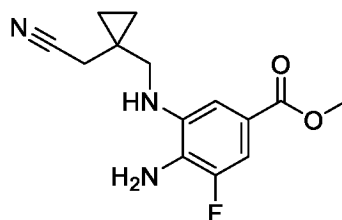


Гидрохлорид метил-3,5-дифтор-4-нитробензоата (5,0 г, 23,03 ммоль), 2-(1-(аминометил)циклопропил)ацетонитрила (3,38 г, 23,03 ммоль) и DIPEA (12 мл, 69,08 ммоль) смешивали в THF (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в

течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой. Водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 50 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 54%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 308,0.

Промежуточное соединение 131

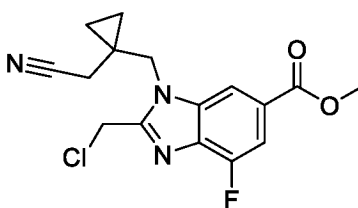
Метил-4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-5-фторбензоат



Pd/C (10%, 0,5 г) добавляли к раствору метил-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-5-фтор-4-нитробензоата, **промежуточного соединения 130** (5,1 г, 12,45 ммоль), в сухом MeOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) (1 атм.) при температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–99% МТВЕ в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 77%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 278,2.

Промежуточное соединение 132

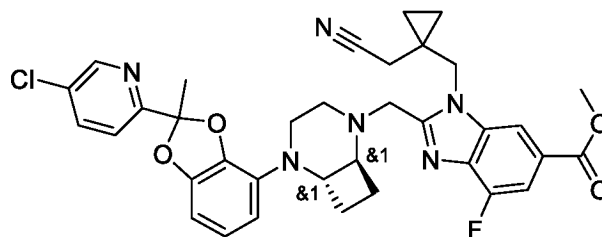
Метил-2-(хлорметил)-1-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1,34 мл, 9,92 ммоль) и pTsOH (155 мг, 902 мкмоль) добавляли к раствору метил-4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-5-фторбензоата, **промежуточного соединения 131** (2,5 г, 9,02 ммоль), в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, 67%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 336,2.

Промежуточное соединение 133

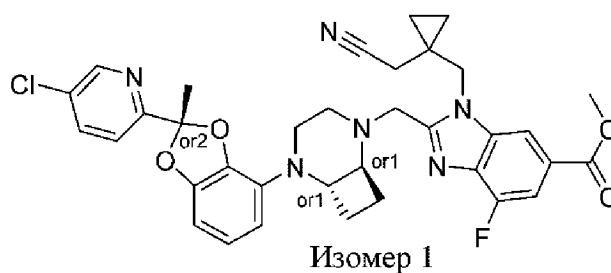
rac-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Дигидрохлорид *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточное соединение 26** (500 мг, 1,4 ммоль), метил-2-(хлорметил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 132** (389 мг, 1,16 ммоль), DIPEA (749 мг, 5,8 ммоль, 1,01 мл) и NaI (17 мг, 116 мкмоль) смешивали в MeCN (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–50%), с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 43%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 657,2.

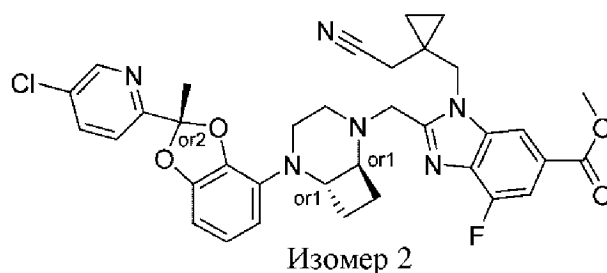
Промежуточное соединение 134

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



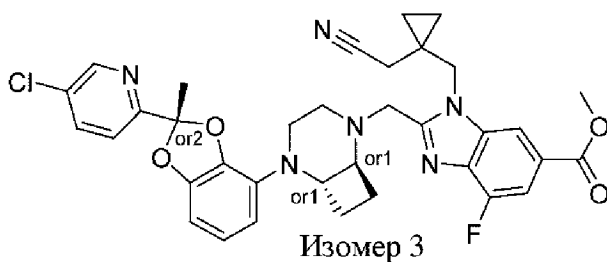
Промежуточное соединение 135

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



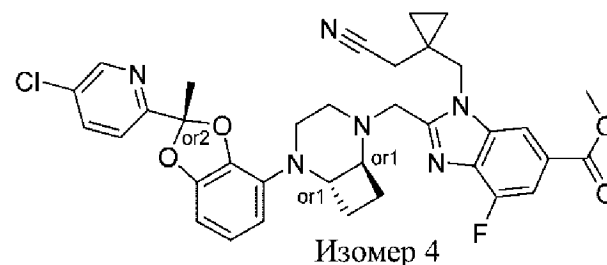
Промежуточное соединение 136

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Промежуточное соединение 137

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Сtereoизомеры *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 133**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IC (250 × 21 мм, 5 мкм), элюировали с помощью IPA:MeOH:CHCl₃ (47,5:47,5:5) при скорости потока 12 мл/мин; собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров и собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров.

Стереизомеры элюируемой первой смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IF (250 × 21 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (80:10:10) при скорости потока 14 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 134** (68 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 657,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 135** (62 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 657,2.

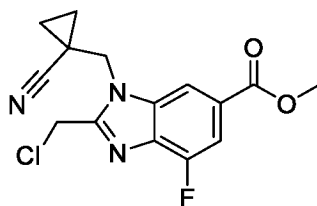
Стереизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IA (250 × 21 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 20% MeOH в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 136** (86 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 656,4; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 137** (59 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 656,5.

Промежуточное соединение 138

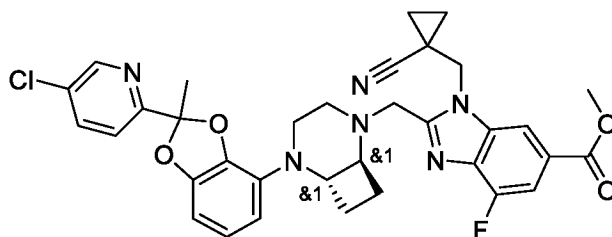
Метил-2-(хлорметил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали за три стадии, как описано для **промежуточного соединения 132**, из гидрохлорида метил-3,5-дифтор-4-нитробензоата (3,05 г, 23,03 ммоль) и 1-(аминометил)циклопропан-1-карбонитрила (5,0 г, 23,0 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, 69%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 322,0.

Промежуточное соединение 139

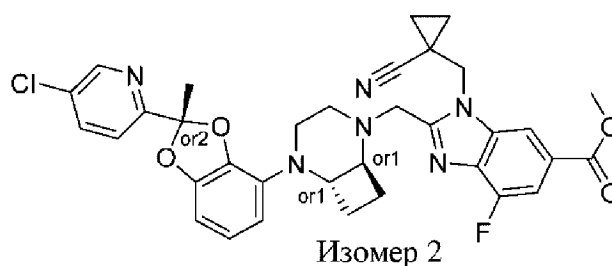
rac-Метил-2-(((1R,6R)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



rac-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан, **промежуточное соединение 26** (500 мг, 1,4 ммоль), метил-2-(хлорметил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 138** (373 мг, 1,16 ммоль), DIPEA (1,01 мл, 5,8 ммоль) и NaI (17 мг, 116 мкмоль) смешивали в MeCN (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–50%), с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 49%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 643,2.

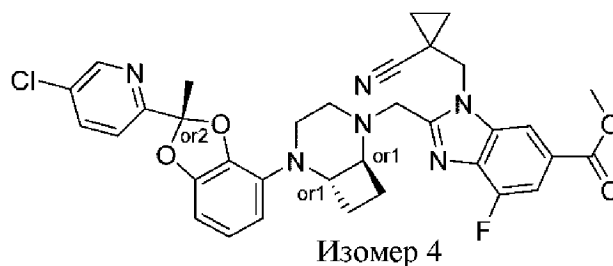
Промежуточное соединение 140

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Промежуточное соединение 141

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Стереизомеры *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 139**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALCEL OZ-H (250 × 21 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (60:20:20) при скорости потока 14 мл/мин;

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси стереоизомеров; и

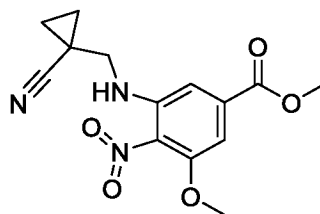
собирали элюируемое четвертым соединение и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 141** (99 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 643,2.

Стереизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IA (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:MeOH:IPA (60:20:20) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 140** (65 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 643,2.

Промежуточное соединение 142

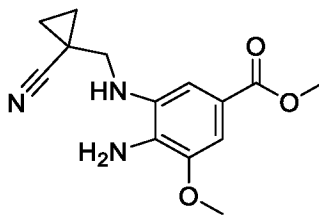
Метил-3-(((1-цианоциклопропил)метил)амино)-5-метокси-4-нитробензоат



Метил-3-фтор-5-метокси-4-нитробензоат (901 г, 3,93 ммоль) и DIPEA (1,5 г, 11,8 ммоль) медленно добавляли к раствору гидрохлорида 1-(аминометил)циклопропил)-1-карбонитрила (522 мг, 3,93 ммоль) в THF (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, 4:1). Продукт, содержащий фракции, собирали и выпаривали и полученное желтое твердое вещество растирали в порошок с петролейным эфиром:EtOAc (30:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 306,1.

Промежуточное соединение 143

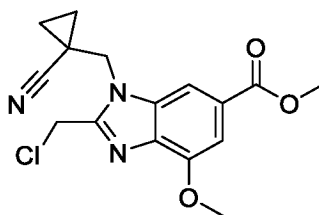
Метил-4-амино-3-(((1-цианоциклопропил)метил)амино)-5-метоксибензоат



Влажный Pt/C (10%, 0,3 г) добавляли к суспензии метил-3-(((1-цианоциклопропил)метил)амино)-5-метокси-4-нитробензоата, **промежуточного соединения 142** (1,104 г, 3,50 ммоль), в MeOH (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) (1 атм.) при 20°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–99% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (515 мг, 50%); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 6H), 3,24 (s, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 2H), 1,02 – 0,92 (m, 2H).

Промежуточное соединение 144

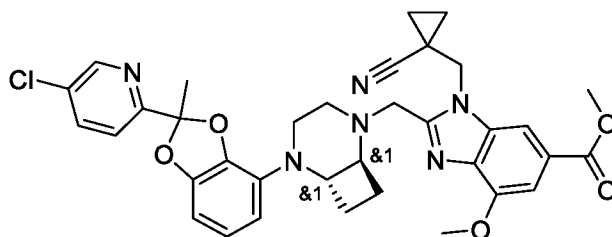
Метил-2-(хлорметил)-1-(((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (318 мг, 2,06 ммоль) и pTsOH (32 мг, 0,19 ммоль) добавляли к раствору метил-4-амино-3-(((1-цианоциклопропил)метил)амино)-5-метоксибензоата, **промежуточного соединения 143** (515 мг, 1,87 ммоль), в MeCN (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью NaHCO₃ (водн.) и воды, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–55%), с получением указанного в заголовке соединения (211 мг, 47%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 334,0.

Промежуточное соединение 145

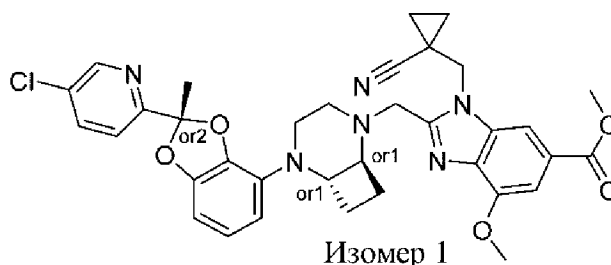
rac-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



Метил-2-(хлорметил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 144** (212 мг, 634 мкмоль), добавляли к суспензии дигидрохлорида *rac*-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (273 мг, 634 мкмоль), DIPEA (491 мг, 3,8 ммоль) и NaI (380 мг, 2,54 ммоль) в MeCN (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 70 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–70%), с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 35%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 655,0.

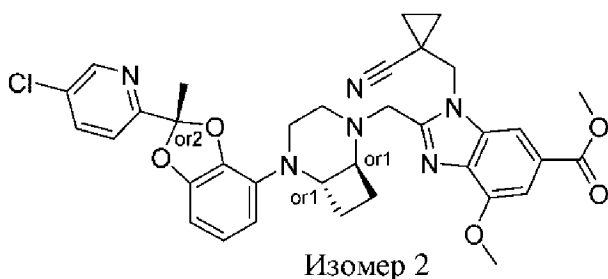
Промежуточное соединение 146

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



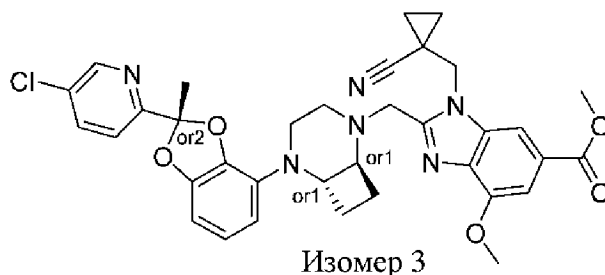
Промежуточное соединение 147

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2

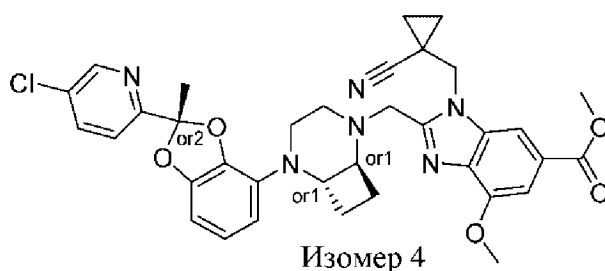


Промежуточное соединение 148

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3

**Промежуточное соединение 149**

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Стереоизомеры *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 145**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IA (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (70:15:15) при скорости потока 12 мл/мин; собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров и собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров.

Стереоизомеры элюируемой первой смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IB (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (85:7,5:7,5) при скорости потока 18 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 146** (16 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 655,2; и

собирали элюируемое вторым соединение и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 147** (21 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 655,2.

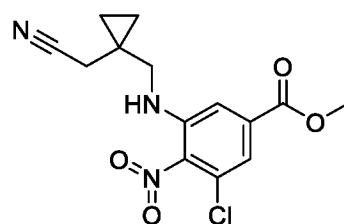
Сtereoизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IB (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (85:7,5:7,5) при скорости потока 18 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 148** (19 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 655,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 149** (20 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 655,2.

Промежуточное соединение 150

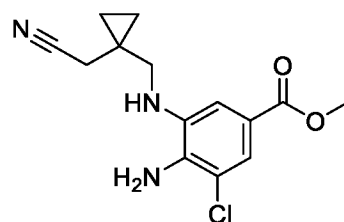
Метил-3-хлор-5-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоат



Метил-3-хлор-5-фтор-4-нитробензоат (5,05 г, 21,62 ммоль), гидрохлорид 2-(1-(аминометил)циклопропил)ацетонитрила (3,17 г, 21,62 ммоль) и DIPEA (8,38 г, 64,87 ммоль) смешивали в THF (200 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью EtOAc (150 мл). Органический слой промывали водой (2 × 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (5,73 г); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 324,0.

Промежуточное соединение 151

Метил-4-амино-3-хлор-5-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат

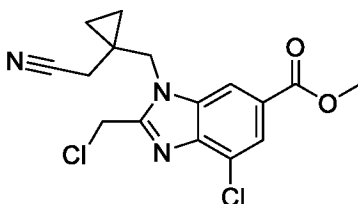


Влажный Pt/C (10%, 0,2 г) добавляли к суспензии метил-3-хлор-5-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоата, **промежуточного соединения**

150 (5,73 г, 17,7 ммоль), в MeOH (200 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) (1 атм.) при 20°C в течение 64 ч. Реакционную смесь фильтровали и катализатор осторожно промывали с помощью MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–99% МТВЕ в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 71%); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,76 (s, 4H).

Промежуточное соединение 152

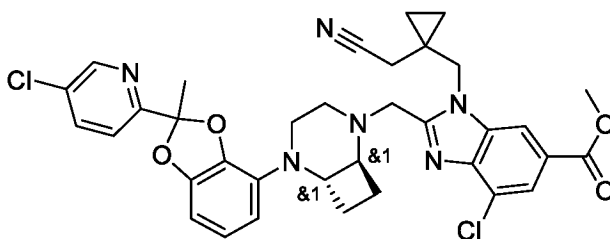
Метил-4-хлор-2-(хлорметил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (435 мг, 2,81 ммоль) и pTsOH (44 мг, 256 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-хлор-5-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоата, **промежуточного соединения 151** (751 мг, 2,56 ммоль), в MeCN (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (70 мл) и смесь промывали с помощью NaHCO₃ (30 мл) и воды (30 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,72 г); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 352,0.

Промежуточное соединение 153

rac-Метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

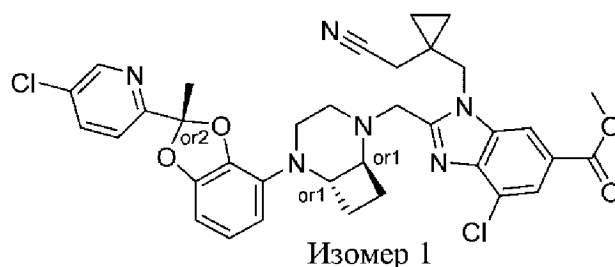


Метил-4-хлор-2-(хлорметил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 152** (1,08 г, 3,08 ммоль), добавляли к суспензии дигидрохлорида *rac*-(1R,6R)-2-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-

метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 26** (1,33 г, 3,08 ммоль), DIPEA (2,39 г, 18,47 ммоль) и NaI (1,85 г, 12,32 ммоль) в MeCN (150 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 90 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–50%), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 49%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 673.

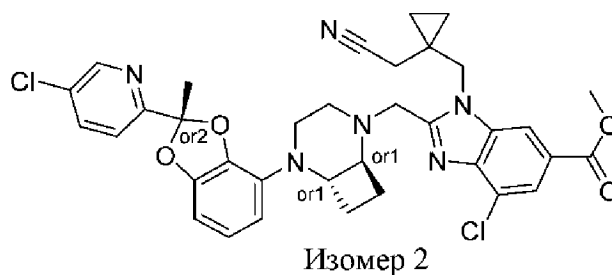
Промежуточное соединение 154

rel-Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 1



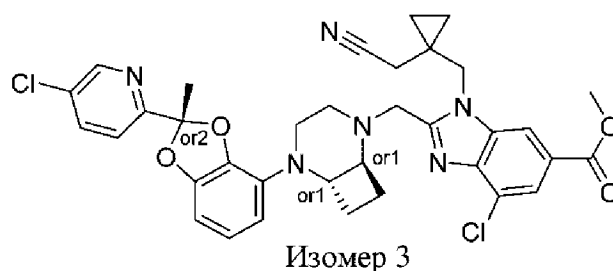
Промежуточное соединение 155

rel-Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 2



Промежуточное соединение 156

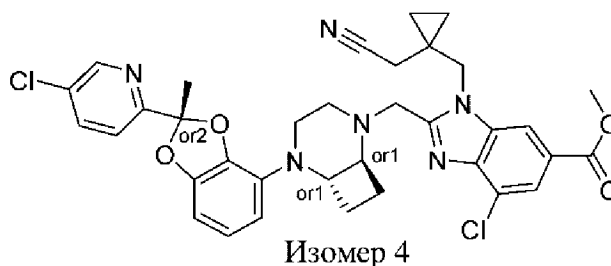
rel-Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазацикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Измер 3

Промежуточное соединение 157

rel-Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 4



Измер 4

Сtereoизомеры *rac*-метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 153**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IC (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (50:25:25) при скорости потока 13 мл/мин;

собирали элюируемую первой смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров и

собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров.

Сtereoизомеры элюируемой первой смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OZ-H (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (40:30:30) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 154** (29 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 673,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 155** (31 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 673,2.

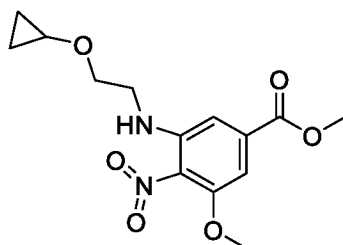
Стереизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak AS-H (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (90:5:5) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 156** (27 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 673,2; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 157** (29 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 673,2.

Промежуточное соединение 158

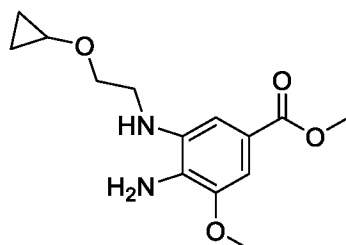
Метил-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-метокси-4-нитробензоат



Метил-3-фтор-5-метокси-4-нитробензоат (3,0 г, 13,09 ммоль), гидрохлорид 2-циклопропоксиэтан-1-амин (1,8 г, 13,09 ммоль) и DIPEA (5,02 мл, 28,8 ммоль) смешивали в DMSO (15 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 69%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 311,0.

Промежуточное соединение 159

Метил-4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-метоксибензоат

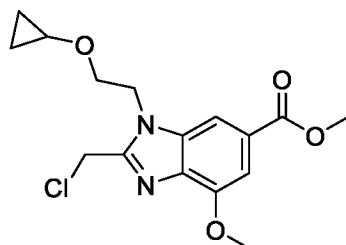


Pd/C (10%, 0,35 г) добавляли к раствору метил-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-метокси-4-нитробензоата, **промежуточного соединения 158** (3,5 г, 9,02 ммоль), в сухом MeOH (15 мл) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере H₂ (газ.) (1 атм.) при температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь

концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–99% МТВЕ в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 41%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 281,2.

Промежуточное соединение 160

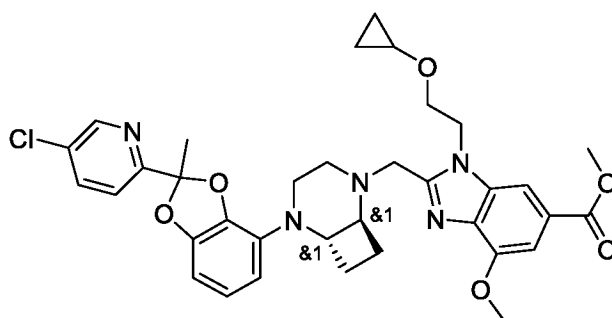
Метил-2-(хлорметил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



2-Хлор-1,1,1-триметоксиэтан (667 мг, 4,32 ммоль) и *p*TsOH (68 мг, 0,39 ммоль) добавляли к раствору метил-4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-метоксибензоата, **промежуточного соединения 159** (1,1 г, 3,92 ммоль), в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 68%); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 339,0.

Промежуточное соединение 161

rac-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат

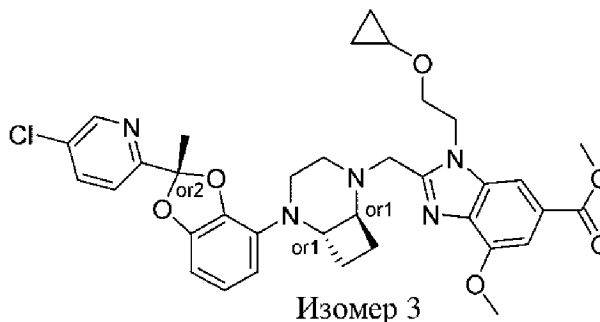


rac-(1*R*,6*R*)-2-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан, **промежуточное соединение 26** (500 мг, 1,4 ммоль), метил-2-(хлорметил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 160** (393 мг, 1,16 ммоль), DIPEA (749 мг, 5,8 ммоль) и NaI (17 мг, 116 мкмоль) смешивали в сухом MeCN (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью

EtOAc (3 × 10 мл). Объединенный органический слой разделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 30–50%), с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 24%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,2.

Промежуточное соединение 162

rel-Метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, изомер 3



Стереоизомеры *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 161**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK AD-H (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 20% MeOH в CO₂ при скорости потока 50 мл/мин;

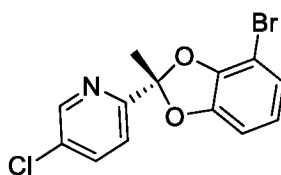
собирали элюируемую второй смесь соединений и выпаривали с получением смеси изомеров.

Стереоизомеры элюируемой второй смеси соединений разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OZ-H (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (80:10:10) при скорости потока 12 мл/мин;

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 162** (46 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 660,02.

Промежуточное соединение 163

(*S*)-2-(4-Бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридин



Стереизомеры 2-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина *WO 2020234726* (6 г, 18,37 ммоль) разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке LUX A1 (AD) (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью 3% (IPA, 20 mM DEA) в CO₂, 120 бар, при скорости потока 150 мл/мин и выявляли при 220 нм;

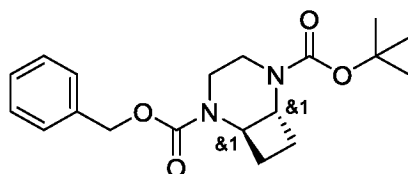
собирали элюируемое первым соединение и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 163** (2 г, 33%); $[\alpha]_D^{20} +152$ (с 1,00, MeCN); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,07 (3H, d), 6,83 (1H, td), 6,97 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 8,04 (1H, dd), 8,74 (1H, d).

Абсолютную конфигурацию **промежуточного соединения 163** определяли с помощью спектроскопии с применением вибрационного кругового дихроизма (VCD).

Экспериментальный спектр, зарегистрированный в CDCl₃, сравнивали с смоделированным спектром энантиомера (*S*), рассчитанным с применением теории функционала плотности на уровне B3PW91/сс-pVTZ теории. На основе большого числа точек соответствия между экспериментальными и смоделированными спектрами указанное в заголовке соединение определили как энантиомер (*S*).

Промежуточное соединение 164

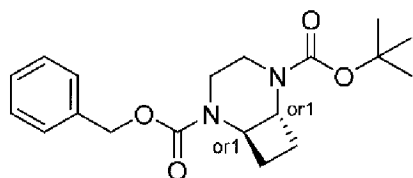
rac-2-Бензил-5-(*трет*-бутил) (1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилат



TEA (17,51 г, 0,1731 моль), затем раствор бензил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната (28,4 г, 0,1154 моль) в сухом DCM (100 мл) добавляли к раствору *rac-трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата (24,5 г, 0,1154 моль) в сухом DCM (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали с помощью 10% лимонной кислоты (50 мл), нас. NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии (гексан:EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (39 г, 98%); MS (ESI) *масса/заряд* [(M - Boc) + H]⁺ 247,2; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,44 – 7,23 (m, 5H), 5,20 – 4,98 (m, 2H), 3,83 – 3,52 (m, 4H), 3,42 (dtt, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,45 (d, 9H).

Промежуточное соединение 165

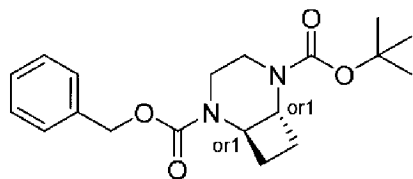
rel-2-Бензил-5-(*трет*-бутил)(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилат, изомер 1



Изимер 1

Промежуточное соединение 166

rel-2-Бензил-5-(трет-бутил)(1R,6R)-2,5-дизабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилат, изомер 2



Изимер 2

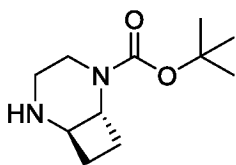
Стереоизомеры *rac*-2-бензил 5-(трет-бутил)(1R,6R)-2,5-дизабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 164**, разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке CHIRALPAK IA (250 × 30 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гексан:IPA:MeOH (80:10:10) при скорости потока 40 мл/мин;

собирали элюируемое первым соединением и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 165** (15,7 мг); MS (ESI) *масса/заряд* [[(M - Вос) + H]⁺ 247,4; и

собирали элюируемое вторым соединением и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **промежуточного соединения 166** (14,9 г); MS (ESI) *масса/заряд* [[(M - Вос) + H]⁺ 247,2.

Промежуточное соединение 167

трет-Бутил-(1R,6R)-2,5-дизабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



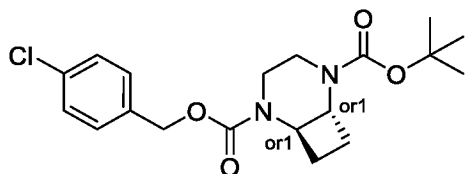
Раствор изомера 2 *rel*-2-бензил-5-(трет-бутил)(1R,6R)-2,5-дизабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 166** (14,9 г, 0,043 моль, ретроспективно), и 10% Pd/C (1,4 г) в MeOH (100 мл) вакуумировали и затем продували с помощью H₂ (газ.) (× 3). Реакционную смесь перемешивали при к. т. при давлении H₂ (газ.) (2 атм.) до полного завершения реакции (контроль посредством ЯМР). Катализатор осторожно удаляли путем фильтрации и промывали с помощью MeOH (2 × 20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения,

промежуточного соединения 167 (8,8 г, 96%); $[\alpha]_D^{20} +6,18$ (с 0,5, MeOH); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,66 (ddd, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 1H), 2,87 (pt, 2H), 2,77 – 2,48 (m, 3H), 2,15 (q, 1H), 2,01 – 1,78 (m, 2H), 1,55 (ddd, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 9H).

Абсолютную конфигурацию указанного в заголовке соединения определяли путем превращения указанного в заголовке соединения за две стадии в производное 4-хлорбензоила, **промежуточное соединение 169**, как описано ниже в описаниях экспериментов для **промежуточного соединения 168** и **промежуточного соединения 169**. На основе рентгеновских данных **промежуточного соединения 169** указанное в заголовке соединение, **промежуточное соединение 167**, определили как (1*R*, 6*R*)-энантиомер.

Промежуточное соединение 168

rel-2-(*трет*-Бутил)-5-(4-хлорбензил)(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилат, изомер 2

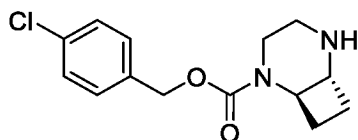


TEA (214 мг, 2,1 ммоль), а затем раствор 4-хлорбензилкарбонилхлорида (241 мг, 1,4 ммоль) в сухом DCM (15 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 167** (250 мг, 1,4 ммоль), в сухом DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали с помощью 10% лимонной кислоты (10 мл), нас. NaHCO_3 (20 мл) и солевого раствора (10 мл).

Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (гексан:MTBE, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 82%); MS (ESI) *масса/заряд* [(M-Вос)+H]⁺ 281,2

Промежуточное соединение 169

4-Хлорбензил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



2 М HCl в Et_2O (2 мл) добавляли к раствору изомера 2 *rel*-2-(*трет*-бутил)-5-(4-хлорбензил)(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2,5-дикарбоксилата, **промежуточного соединения 168** (95 мг, 0,25 ммоль), в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали

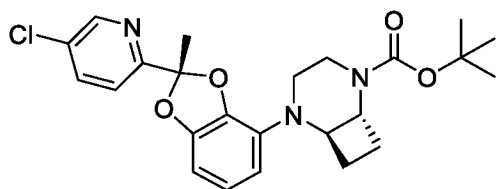
при температуре окружающей среды в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения (80 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) масса/заряд 281,0.

Кристаллы для исследования на основе рентгеновской дифракции выращивали из ацетонитрила. Молекулярная структура **промежуточного соединения 169** показана на **фигуре 1**.

Кристаллографические данные: $C_{14}H_{18}ClN_2O_2$, Cl, $2 \times (H_2O)$, $M = 380,87$, моноклинная пространственная группа P21, значения длины ячейки: $a = 16,437(3)$, $b = 7,0509(10)$, $c = 14,574(2)$ Å, значения угла ячейки: $\alpha 90$ $\beta 99,923(8)$ $\gamma 90$, объем ячейки: $V = 1663,8$, размер кристалла прилб. $0,11 \times 0,25 \times 0,49$ мм, R-фактор (%) 7,62.

Промежуточное соединение 170

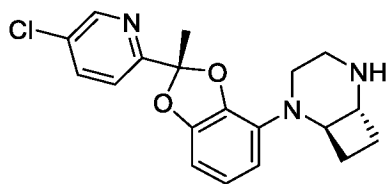
трет-Бутил-(1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилат



Смесь (*S*)-2-(4-бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридина, **промежуточного соединения 163** (12,36 г, 37,86 ммоль), *трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 167** (8,461 г, 37,86 ммоль), Palladacycle Gen 4 (2,59 г, 2,27 ммоль) и Cs_2CO_3 (24,67 г, 75,73 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$). 1,4-Диоксан (60 мл) дегазировали путем барботирования N_2 (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при $90^\circ C$ в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали с помощью солевого раствора (2×50 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0–12% EtOAc в гептане). Продукт растворяли в EtOAc (100 мл), добавляли тиол SiliaMetS (3 г, 40–63 мкм) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,80 г, 62,3%); $[\alpha]_D^{20} +79$ (с 1,0, MeCN); MS (ESI) масса/заряд $[M+H]^+$ 458,3.

Промежуточное соединение 171

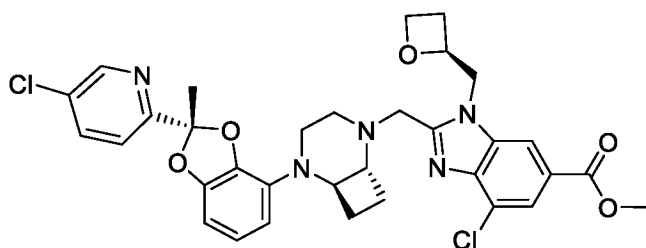
(1*R*,6*R*)-2-((*S*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-
диазабицикло[4.2.0]октан



Гидрат pTsOH (9,87 г, 51,88 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-карбоксилата, **промежуточного соединения 170** (10,8 г, 23,58 ммоль), в EtOAc (80 мл) и реакцию смесь перемешивали при 42°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и добавляли по каплям нас. K₂CO₃ (водн., 10 мл). Органический слой промывали с помощью нас. K₂CO₃ (водн., 3 × 25 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,30 г, 98%); MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 358,2.

Промежуточное соединение 172

Метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-
бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат



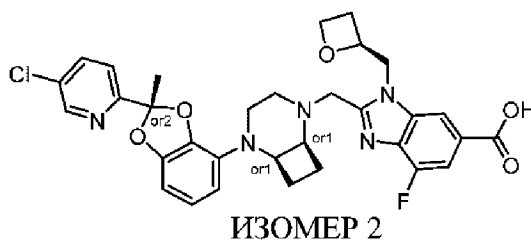
K₂CO₃ (9,27 г, 67,07 ммоль) и метил-(*S*)-4-хлор-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат, **промежуточное соединение 24** (7,73 г, 23,47 ммоль), добавляли к раствору (1*R*,6*R*)-2-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октана, **промежуточного соединения 171** (8 г, 22,36 ммоль), в MeCN (50 мл) и реакцию смесь перемешивали при 53°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли EtOAc (100 мл). Органический слой промывали с помощью NaHCO₃ (водн., 2 × 50 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod M (градиент: 50–100%). Соответствующие фракции объединяли и выпаривали большую часть MeCN и остаток экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный

органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат перемешивали с тиолом SiliaMetS (6 г, 40–63 мкм) при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (50–100% EtOAc в гептане) и продукт, содержащий фракции, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. MeOH (300 мл) добавляли к остатку и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, после чего образовывалось твердое вещество. Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и твердое вещество выделяли путем фильтрации, ополаскивали с помощью нескольких порций охлажденного MeOH (10 мл) и наконец высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (9,59 г, 65,9%) в виде белого твердого вещества; $[\alpha]_D^{20} +49$ (с 1,0, MeCN); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 652,35.

ПРИМЕРЫ

Пример 1а

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

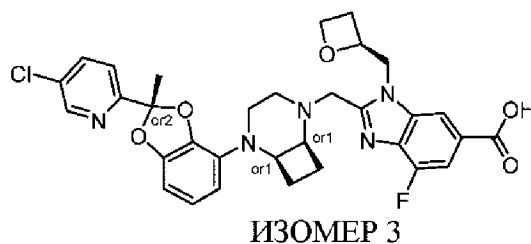


Смесь изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 13** (106 мг, 0,17 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (61 мг, 0,44 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N_2 (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 67%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{32}ClFN_5O_5$: 620,2070, обнаруженное: 620,2098; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) 1,51–1,57 (1H, m), 1,63–1,74 (1H, m), 1,85–1,91 (1H, m), 1,96 (3H, s), 2,14–2,2 (1H, m), 2,31–2,41 (2H, m), 2,61–2,73 (2H, m), 3,15–3,27 (3H, m), 3,28–3,34 (1H, m), 3,73

(1H, d), 4,15 (1H, d), 4,19–4,26 (2H, m), 4,42–4,48 (1H, m), 4,75 (1H, dd), 4,81–4,87 (1H, m), 5,13–5,2 (1H, m), 6,31 (1H, dd), 6,45 (1H, dd), 6,71 (1H, t), 7,49–7,55 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 7,94–7,98 (1H, m), 8,14–8,17 (1H, m), 8,69 (1H, d).

Пример 1b

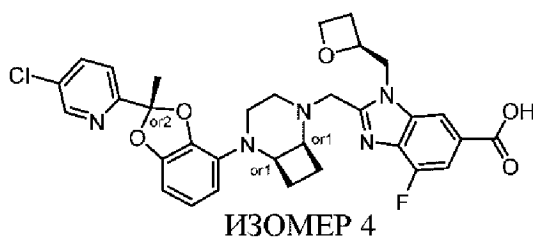
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Смесь изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 14** (138 мг, 0,22 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (61 мг, 0,44 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением указанного в заголовке соединения (0,074 г, 54%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂ClFN₅O₅: 620,2070, обнаруженное: 620,2086 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) 1,52–1,64 (3H, m), 1,99 (4H, s), 2,3–2,41 (2H, m), 2,61–2,69 (1H, m), 2,7–2,76 (1H, m), 3,1–3,16 (1H, m), 3,17 (1H, s), 3,24–3,3 (2H, m), 3,77 (1H, d), 4,11 (1H, d), 4,21–4,28 (2H, m), 4,41–4,48 (1H, m), 4,71–4,84 (2H, m), 5,11–5,18 (1H, m), 6,25–6,3 (1H, m), 6,44–6,48 (1H, m), 6,71 (1H, t), 7,5–7,55 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,95–8 (1H, m), 8,14–8,18 (1H, m), 8,67–8,71 (1H, m).

Пример 1c

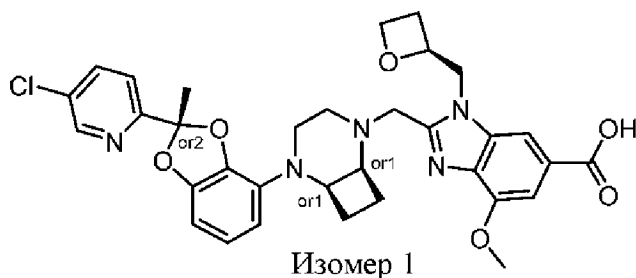
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Смесь изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*S**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 15** (125 мг, 0,20 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (55 мг, 0,39 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO. Добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и смесь очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 30–60%), с получением указанного в заголовке соединения (0,059 г, 49%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂ClFN₅O₅: 620,2070, обнаруженное: 620,2100; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) 1,69–1,83 (2H, m), 1,93–2,04 (4H, m), 2,19–2,29 (1H, m), 2,32–2,41 (2H, m), 2,43–2,48 (1H, m), 2,6–2,74 (3H, m), 3,14–3,22 (1H, m), 3,61 (1H, d), 4,21 (1H, d), 4,24–4,31 (1H, m), 4,38–4,47 (1H, m), 4,48–4,57 (1H, m), 4,59–4,72 (1H, m), 4,89–5 (1H, m), 5,05–5,16 (1H, m), 6,32–6,37 (1H, m), 6,44–6,49 (1H, m), 6,73 (1H, t), 7,48–7,54 (1H, m), 7,62 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 8,16 (1H, s), 8,71 (1H, d).

Пример 2а

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1

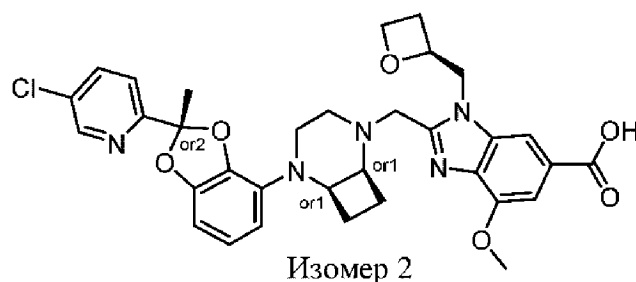


Смесь изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 17** (33 мг, 0,05 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-

a]пиримидина (14 мг, 0,10 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 41%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2292; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,6–1,68 (1H, m), 1,69–1,76 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,09 (1H, p), 2,39–2,49 (2H, m), 2,69–2,82 (2H, m), 3,13–3,19 (1H, m), 3,37–3,45 (1H, m), 3,82 (1H, d), 4,04 (3H, s), 4,20 (1H, d), 4,26–4,35 (2H, m), 4,55–4,63 (1H, m), 4,72 (1H, dd), 4,87–4,93 (1H, m), 5,21–5,33 (1H, m), 6,31 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,59 (1H, dd).

Пример 2b

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

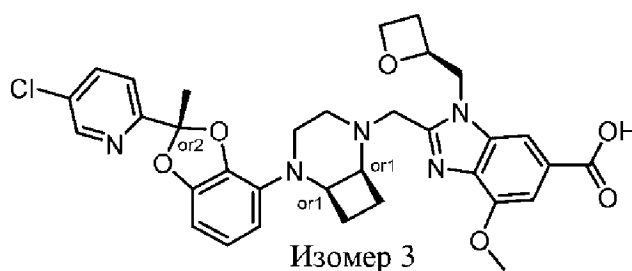


Смесь изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 18** (29 мг, 0,04 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (11 мг, 0,08 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 21%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2280; ¹H ЯМР (500 МГц,

CD₃OD) 1,69–1,81 (2H, m), 1,87–1,95 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,16–2,27 (1H, m), 2,4–2,51 (2H, m), 2,7–2,81 (2H, m), 3,24–3,3 (2H, m), 3,34–3,42 (1H, m), 3,81 (1H, d), 4,05 (3H, s), 4,23 (1H, d), 4,27–4,37 (2H, m), 4,54–4,63 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,93 (1H, dd), 5,24–5,33 (1H, m), 6,31–6,37 (1H, m), 6,42 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,57–8,61 (1H, m).

Пример 2с

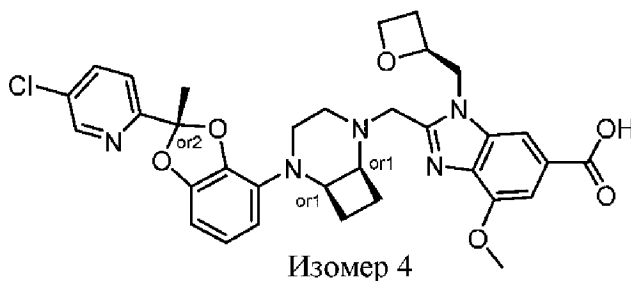
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Смесь изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 19** (58 мг, 0,09 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (25 мг, 0,18 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 39%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2278; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,65–1,72 (1H, m), 1,76–1,91 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,1–2,2 (1H, m), 2,43–2,59 (2H, m), 2,72–2,83 (2H, m), 3,14–3,22 (1H, m), 3,25–3,3 (1H, m), 3,35–3,43 (1H, m), 3,75 (1H, d), 4,03 (3H, s), 4,21 (1H, d), 4,34 (1H, q), 4,45–4,53 (1H, m), 4,57–4,69 (2H, m), 5,00 (1H, dd), 5,2–5,29 (1H, m), 6,32 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,60 (1H, dd).

Пример 2d

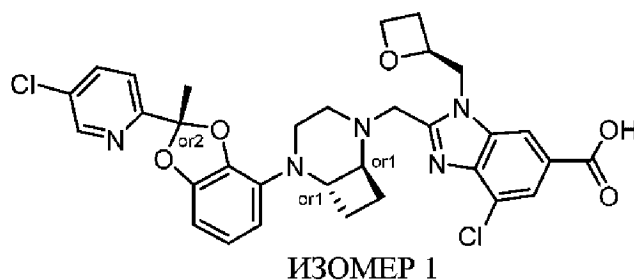
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Смесь изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 20** (47 мг, 0,07 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (20 мг, 0,15 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 35%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2280; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,81–1,89 (2H, m), 1,91–1,99 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,2–2,33 (1H, m), 2,41–2,5 (1H, m), 2,5–2,61 (1H, m), 2,7–2,83 (2H, m), 3,25–3,3 (2H, m), 3,32–3,4 (1H, m), 3,73 (1H, d), 4,03 (3H, s), 4,23 (1H, d), 4,35 (1H, q), 4,46–4,54 (1H, m), 4,57–4,7 (2H, m), 5,02 (1H, dd), 5,2–5,3 (1H, m), 6,34 (1H, dd), 6,42 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,61–7,67 (1H, m), 7,84 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,58 (1H, dd).

Пример 3a

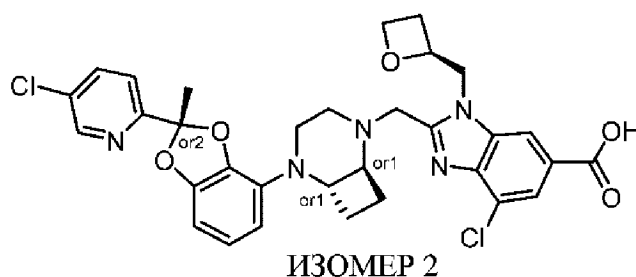
4-Хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Смесь изомера 1 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 28** (49 мг, 0,08 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (21 мг, 0,15 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (0,023 г, 48%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1818; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,44–1,54 (1H, m), 1,74–1,87 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,17–2,25 (1H, m), 2,43–2,64 (3H, m), 2,7–2,9 (3H, m), 2,96–3,03 (1H, m), 3,84–4,08 (3H, m), 4,41–4,49 (1H, m), 4,6–4,68 (1H, m), 4,87–4,92 (перекрывается с пиком растворителя, m), 5,21–5,3 (1H, m), 6,39 (1H, dd), 6,49–6,54 (1H, m), 6,74 (1H, t), 7,66–7,71 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,6–8,63 (1H, m).

Пример 3b

4-Хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

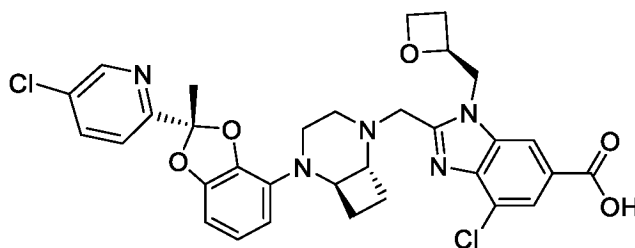


Смесь изомера 2 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-

оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 29** (150 мг, 0,23 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (64 мг, 0,46 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (0,108 г, 74%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1788; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,44–1,54 (1H, m), 1,78–1,88 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,19–2,28 (1H, m), 2,42–2,54 (2H, m), 2,54–2,67 (2H, m), 2,72–2,85 (2H, m), 2,91–2,97 (1H, m), 3,81–3,88 (2H, m), 4,04 (1H, d), 4,43 (1H, dt), 4,56–4,64 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 4,82–4,92 (перекрывается с пиком растворителя, m), 5,17–5,25 (1H, m), 6,32–6,38 (1H, m), 6,47–6,53 (1H, m), 6,72 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,54 (1H, d).

Пример 3b, альтернативное получение

4-Хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Раствор LiOH (0,953 г, 39,80 ммоль) в воде (40 мл) добавляли по каплям к раствору метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 172** (9,59 г, 14,74 ммоль), в THF (80 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество суспендировали в воде (200 мл). Добавляли EtOAc (100 мл) и pH регулировали до pH 4,5 путем добавления 1 М лимонной кислоты. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Белое твердое вещество лиофилизировали в течение 72 ч с получением

указанного в заголовке соединения (8,80 г, 94%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{32}Cl_2N_5O_5$: 636,1774, обнаруженное: 636,1786; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 1,42–1,52 (1H, m), 1,7–1,86 (2H, m), 2,21–2,29 (1H, m), 2,34–2,49 (4H, m), 2,52–2,6 (1H, m), 2,68–2,78 (2H, m), 2,82–2,88 (1H, m), 3,26–3,33 (2H, m), 3,66 (1H, d), 3,77–3,83 (1H, m), 3,98–4,04 (1H, m), 4,35–4,43 (1H, m), 4,46–4,53 (1H, m), 4,7–4,77 (1H, m), 4,84–4,92 (1H, m), 5,04–5,13 (1H, m), 6,31–6,36 (1H, m), 6,5–6,56 (1H, m), 6,72 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,92–7,98 (1H, m), 8,24–8,27 (1H, m), 8,69 (1H, d).

Прозрачный бесцветный монокристалл в форме блока из **примера 3b** перекристаллизовывали из метил-трет-бутилового эфира. Выбирали подходящий монокристалл и устанавливали на держателе образцов марки Mitegen (Mitegen, США) в масле на основе перфторэфира. Данные рентгеновской дифракции собирали при 100 К с применением Cryostream 800 (Oxford Cryosystem, Великобритания) в режиме ω -сканирования с помощью XtaLab Synergy-S (Rigaku, Япония), оснащенного микрофокусным источником Cu $K\alpha$ -излучения (50 кВ, 0,01 мА) и детектором HPIX-Arc 100. Дифрактограмму сначала индексировали, и общее число прогонов и изображений базировалось на расчете стратегии из программы CrysAlisPro 1.171.42.46a (Rigaku, Япония). Уменьшение данных, масштабирование и коррекции поглощения осуществляли с применением CrysAlisPro 1.171.42.46a (Rigaku, Япония). Интегрированные и масштабированные данные корректировали с применением числовой коррекции поглощения на основе гауссовского интегрирования по многогранной кристаллической модели и эмпирической коррекции поглощения с использованием сферических гармоник, реализованной в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK.

Структуру расшифровывали с помощью программы ShelXT (Acta Cryst. C71 (2015) 3-8) для расшифровки структуры с применением дуальных методов и уточняли посредством минимизации полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 с применением версии 2018/3 ShelXL 2018/3 (Acta Cryst. C71 (2015) 3-8) в пределах Olex2 (J. Appl. Cryst. 42 (2009) 339-431). Все атомы, отличные от водорода, уточняли анизотропно. Все атомы водорода, присоединенные к атомам кислорода, локализовали из разностного синтеза Фурье и уточняли изотропно. Все остальные атомы водорода определяли геометрически и уточняли изотропно.

Кристаллографические данные показаны ниже. Асимметричная единица содержит две молекулы соединения **примера 3b** и четыре молекулы метил-трет-бутилового эфира, следовательно, данная кристаллическая структура представляет собой дисольват соединения **примера 3b** и метил-трет-бутилового эфира. Обнаруживали, что параметры Flack (Acta Cryst. B69 (2013) 249-259) и Hoofit (J. Appl. Cryst. 43 (2010) 665-668) составляли

0,002(3) и -0,006(3) соответственно. Изображение теплового эллипсоида соединения примера 3b показано на фигуре 2.

Кристаллографические данные дисольвата соединения примера 3b и метил-трет-бутилового эфира

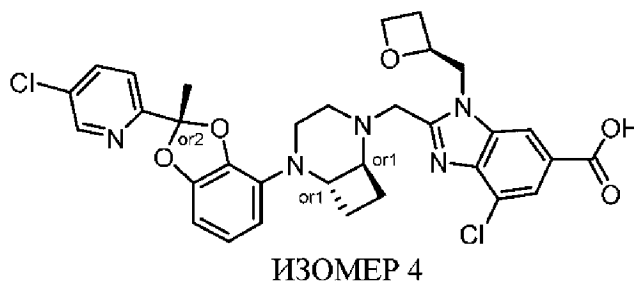
Формула	$C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_5, 2(C_5H_{12}O)$
<i>D</i> расч.	1,250
<i>m</i> /мм ⁻¹	1,785
Молекулярный вес по формуле	812,81
Цвет	прозрачный, бесцветный
Форма	в форме блока
Размер/мм ³	0,25×0,06×0,05
<i>T</i> /К	100,01(10)
Кристаллическая система	орторомбическая
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> /Å	11,38770(10)
<i>b</i> /Å	16,51010(10)
<i>c</i> /Å	45,9583(4)
<i>V</i> /Å ³	8640,71(12)
<i>Z</i>	8
<i>Z'</i>	2
$\theta_{\text{мин.}}$ /°	3,296
$\theta_{\text{макс.}}$ /°	77,791
Измеренные отражения	124989
Независимые отражения	18214
Отражения $I \geq 2s(I)$	17157
<i>R</i> _{int}	0,0541
Параметры	1030
Ограничения	9
Наибольший пик	0,684
Наибольшая впадина	-0,696
<i>GooF</i>	1,030
w <i>R</i> ₂ (все данные)	0,1089
w <i>R</i> ₂	0,1073

R_I (все данные)	0,0464
R_I	0,0437

Путем сравнения времени удерживания на хиральной HPLC и данных биологического анализа устанавливали, что указанное в заголовке соединение, 4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, идентично изомеру 2 4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты.

Пример 3с

4-Хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

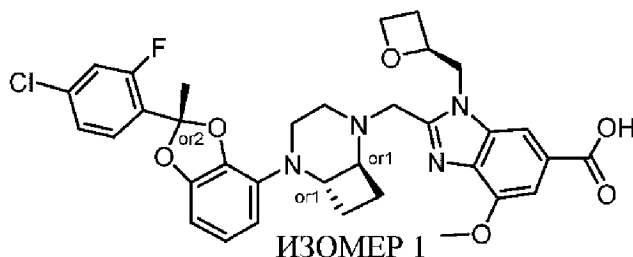


Смесь изомера 4 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 30** (68 мг, 0,10 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (29 мг, 0,21 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) три раза. Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (0,051 г, 77%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1816; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,24–1,35 (1H, m), 1,62–1,71 (1H, m), 1,7–1,82 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,12–2,2 (1H, m), 2,44–2,56 (2H, m), 2,63–2,72 (1H, m), 2,75–2,89 (3H, m), 3,11–3,18 (1H, m), 3,90 (1H, d), 3,93–4 (1H, m), 4,04 (1H, d), 4,46 (1H, dt), 4,6–4,67 (1H, m), 4,70 (1H, dd), 4,98 (1H, dd),

5,27–5,35 (1H, m), 6,35–6,41 (1H, m), 6,49–6,55 (1H, m), 6,74 (1H, t), 7,66–7,71 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,58–8,63 (1H, m).

Пример 4а

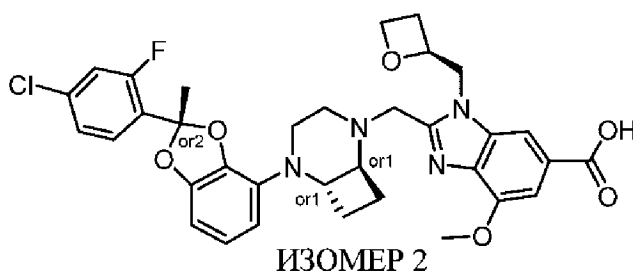
2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Раствор изомера 1 метил-2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 34** (85 мг, 0,13 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (43 мг, 0,31 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 40–80%), с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 65) в виде белого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2246; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,41–1,58 (1H, m), 1,81–1,93 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,27 (1H, q), 2,42–2,63 (3H, m), 2,63–2,73 (2H, m), 2,77–2,9 (2H, m), 2,96 (1H, dt), 3,83 (1H, d), 3,88 (1H, dt), 4,01 (1H, d), 4,05 (3H, s), 4,45 (1H, dt), 4,64 (1H, q), 4,77–4,86 (2H, m), 5,2–5,33 (1H, m), 6,39 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,74 (1H, t), 7,16–7,24 (1H, m), 7,24–7,32 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,57 (1H, td), 7,95 (1H, d).

Пример 4b

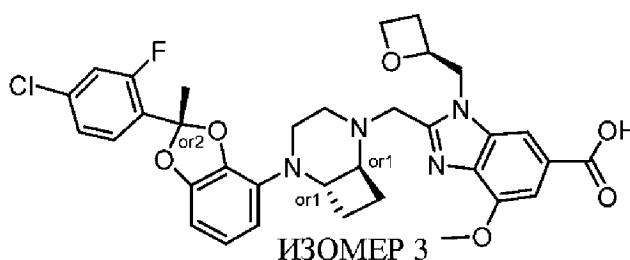
2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Раствор изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 35** (30 мг, 0,05 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (19 мг, 0,14 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A, с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 78%) в виде белого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2254; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,36–1,53 (1H, m), 1,73–1,89 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,13–2,25 (1H, m), 2,4–2,61 (3H, m), 2,65 (1H, s), 2,7–2,88 (3H, m), 2,98 (1H, dt), 3,83 (1H, d), 3,90 (1H, dt), 3,98 (1H, d), 4,03 (3H, s), 4,43 (1H, dt), 4,63 (1H, td), 4,78–4,84 (2H, m), 5,18–5,33 (1H, m), 6,37 (1H, dd), 6,50 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,20 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,94 (1H, d).

Пример 4с

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

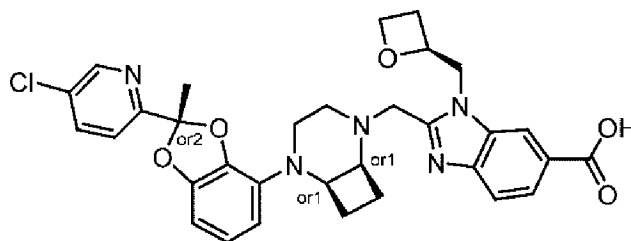


Раствор изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 36** (28 мг, 0,04 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (18 мг, 0,13 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DMSO и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A, с получением указанного в заголовке соединения (9,0 мг, 33%) в виде белого порошка; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2212; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,21–1,37 (1H, m), 1,67 (1H, dt), 1,79 (1H, qd), 2,02 (3H, s), 2,15 (1H, dt), 2,43 (1H, td), 2,47–2,56 (1H, m), 2,57–2,65 (1H, m), 2,66 (1H, s), 2,75–2,92 (3H, m), 3,09 (1H, dt), 3,83 (1H, d), 3,91–4,00 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,46 (1H, dt), 4,60–4,73 (2H, m), 4,95 (1H, dd),

5,30 (1H, qd), 6,37 (1H, dd), 6,50 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,96 (1H, d).

Пример 5а

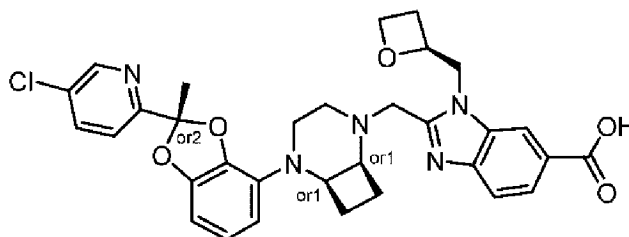
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



ИЗОМЕР 1

Пример 5b

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



ИЗОМЕР 2

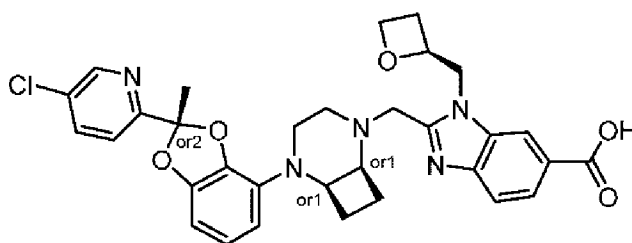
Стереоизомеры в виде изомера 1 и изомера 2 2-(((1*RS*,6*SR*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты, **промежуточного соединения 41** (115 мг), разделяли посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralcel OD (250 × 20 мм, 5 мкм), элюировали с помощью гептан/ИРА (80/20) при скорости потока 20 мл/мин и выявляли при 264 нм;

первое элюируемое соединение собирали и выпаривали с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения, **примера 5а** (25 мг); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₃ClN₅O₅: 602,2164, обнаруженное: 602,2180; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,61–1,68 (1H, m), 1,69–1,76 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,04–2,14 (1H, m), 2,41–2,52 (2H, m), 2,7–2,84 (2H, m), 3,13–3,19 (1H, m), 3,39–3,47 (1H, m), 3,85 (1H, d), 4,20 (1H, d), 4,26–4,38 (2H, m), 4,57–4,63 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 4,94–4,87 (частично перекрывается с пиком растворителя, m), 5,24–5,31 (1H, m), 6,32 (1H, dd), 6,44 (1H, dd), 6,72 (1H, t), 7,64 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,32–8,35 (1H, m), 8,59 (1H, dd).

Второе элюируемое соединение собирали и выпаривали с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения, **примера 5b** (36 мг); MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 602,4; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,68–1,81 (2H, m), 1,85–1,96 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,16–2,27 (1H, m), 2,41–2,51 (2H, m), 2,7–2,83 (2H, m), 3,23–3,3 (частично перекрывается с пиком растворителя, m), 3,36–3,44 (1H, m), 3,84 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,26–4,38 (2H, m), 4,56–4,64 (1H, m), 4,77 (1H, dd), 4,93 (1H, dd), 5,25–5,33 (1H, m), 6,33 (1H, dd), 6,42 (1H, dd), 6,68–6,75 (1H, m), 7,6–7,67 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,32–8,36 (1H, m), 8,58 (1H, dd).

Пример 5с

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

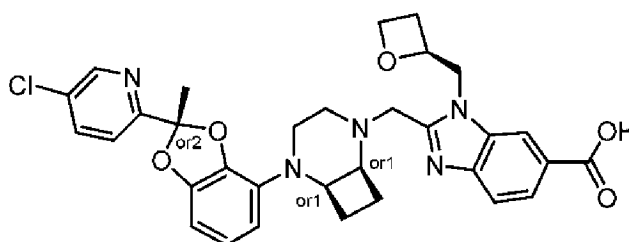


ИЗОМЕР 3

Смесь изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 39** (70 мг, 0,11 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (32 мг, 0,23 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N_2 (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 73%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{32}H_{32}ClN_5O_5$: 602,2164, обнаруженное: 602,2184; 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) 1,62–1,75 (3H, m), 2,01 (3H, s), 2,03–2,11 (1H, m), 2,31–2,4 (1H, m), 2,6–2,75 (2H, m), 3,13–3,2 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,29 (1H, s), 3,60 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,31 (1H, q), 4,38–4,46 (1H, m), 4,48–4,55 (1H, m), 4,57–4,64 (1H, m), 4,84–4,93 (1H, m), 5,05–5,13 (1H, m), 6,29–6,34 (1H, m), 6,45–6,5 (1H, m), 6,73 (1H, t), 7,58–7,67 (2H, m), 7,78–7,83 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 8,24–8,28 (1H, m), 8,72 (1H, d).

Пример 5d

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

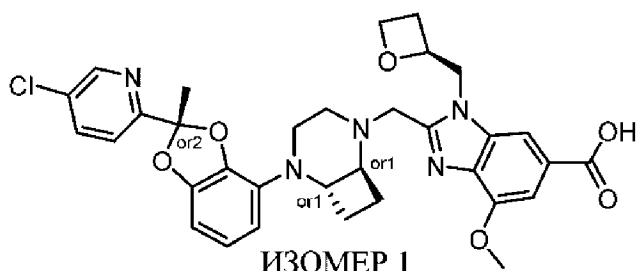


ИЗОМЕР 4

Смесь изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 40** (70 мг, 0,11 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (32 мг, 0,23 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 62%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂ClN₅O₅: 602,2164, обнаруженное: 602,2166; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,83–1,9 (2H, m), 1,93–2 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,25–2,36 (1H, m), 2,42–2,51 (1H, m), 2,52–2,63 (1H, m), 2,71–2,77 (1H, m), 2,78–2,85 (1H, m), 3,27–3,33 (частично перекрывается с пиком растворителя, m), 3,34–3,42 (1H, m), 3,73 (1H, d), 4,26 (1H, d), 4,33–4,4 (1H, m), 4,53 (1H, dt), 4,63–4,72 (2H, m), 5,07 (1H, dd), 5,24–5,33 (1H, m), 6,36 (1H, dd), 6,4–6,45 (1H, m), 6,7–6,77 (1H, m), 7,67 (2H, td), 7,87 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,32–8,37 (1H, m), 8,60 (1H, dd).

Пример 6a

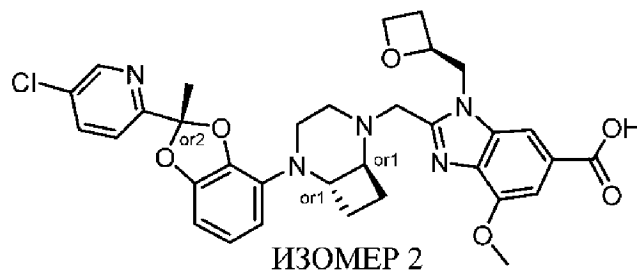
2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Смесь изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 43** (53 мг, 0,08 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (23 мг, 0,16 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 29%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2302; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,47 (1H, dd), 1,79–1,88 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,21–2,29 (1H, m), 2,39–2,59 (3H, m), 2,62 (1H, dd), 2,73–2,86 (2H, m), 2,91–2,97 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,83–3,88 (1H, m), 3,95–4,01 (1H, m), 4,03 (3H, s), 4,39–4,46 (1H, m), 4,58–4,65 (1H, m), 4,77–4,83 (2H, m), 5,19–5,28 (1H, m), 6,35–6,41 (1H, m), 6,52 (1H, dd), 6,74 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,57 (1H, dd).

Пример 6b

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

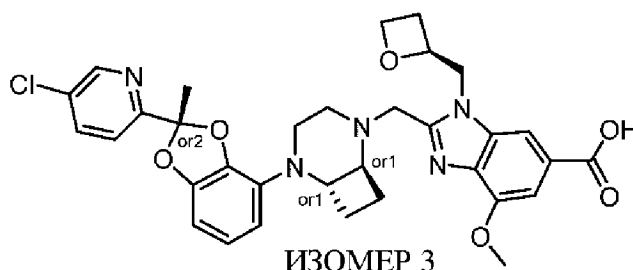


Смесь изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного**

соединения 44 (43 мг, 0,07 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (19 мг, 0,14 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 51%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2282; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,47–1,55 (1H, m), 1,74–1,88 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,21 (1H, dd), 2,47–2,58 (2H, m), 2,6–2,69 (1H, m), 2,71–2,84 (2H, m), 2,83–2,92 (1H, m), 3,05 (1H, d), 3,87–3,96 (2H, m), 4,03 (4H, s), 4,44 (1H, dt), 4,6–4,68 (1H, m), 4,82–4,84 (2H, m), 5,21–5,29 (1H, m), 6,39 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 6,75 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,87–7,91 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,61 (1H, dd).

Пример 6с

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

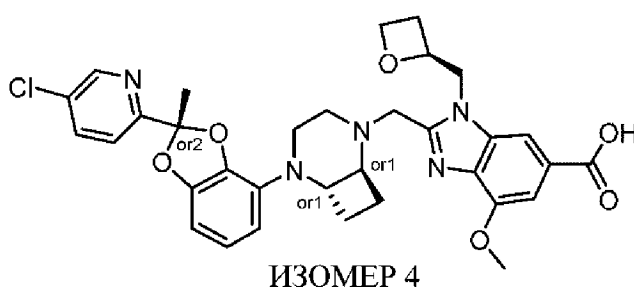


Смесь изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 45** (30 мг, 0,05 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (13 мг, 0,09 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%) с получением указанного в заголовке соединения (23

мг, 80%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{33}H_{35}ClN_5O_6$: 632,2270, обнаруженное: 632,2302; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,3–1,41 (1H, m), 1,67–1,81 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,13–2,22 (1H, m), 2,45–2,56 (2H, m), 2,66–2,74 (1H, m), 2,75–2,91 (3H, m), 3,14–3,2 (1H, m), 3,92 (1H, d), 3,94–3,99 (1H, m), 4,02 (4H, d), 4,41–4,49 (1H, m), 4,6–4,7 (2H, m), 4,93 (1H, dd), 5,25–5,34 (1H, m), 6,39 (1H, dd), 6,52 (1H, dd), 6,74 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,59–8,63 (1H, m).

Пример 6d

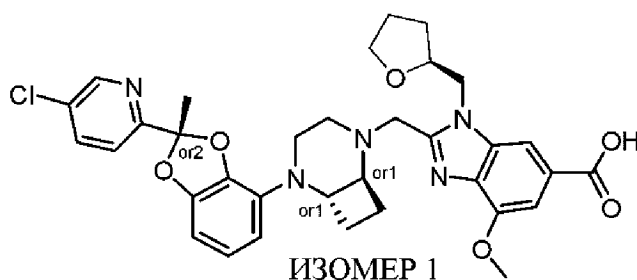
2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Смесь изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 46** (54 мг, 0,08 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (23 мг, 0,17 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N_2 (газ.) в течение 15 мин и добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, PrepMethod A (градиент: 20–90%), с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 35%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{33}H_{35}ClN_5O_6$: 632,2270, обнаруженное: 632,2306; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,26–1,37 (1H, m), 1,66–1,74 (1H, m), 1,75–1,85 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,16–2,24 (1H, m), 2,42–2,53 (2H, m), 2,58–2,72 (2H, m), 2,72–2,85 (2H, m), 3,05–3,11 (1H, m), 3,84–3,91 (2H, m), 3,96 (1H, d), 4,02 (3H, s), 4,39–4,47 (1H, m), 4,57–4,67 (2H, m), 4,91 (1H, dd), 5,23–5,32 (1H, m), 6,34–6,39 (1H, m), 6,52 (1H, dd), 6,73 (1H, t), 7,43 (1H, d), 7,61–7,66 (1H, m), 7,85 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,56–8,59 (1H, m).

Пример 7a

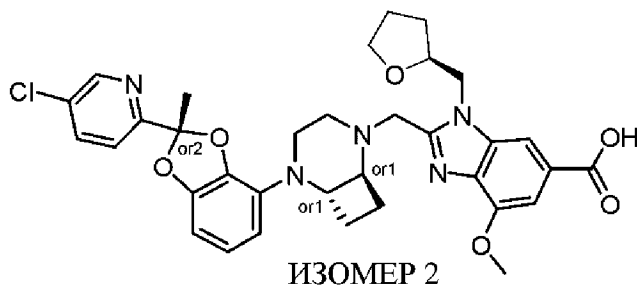
2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Раствор изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 52** (29 мг, 0,04 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (21 мг, 0,15 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 106%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) m/z 1,73 (1H, dq), 1,82–1,93 (2H, m), 1,93–2,01 (3H, m), 2,03 (3H, s), 2,23 (1H, h), 2,29–2,4 (1H, m), 3,14 (1H, td), 3,33–3,46 (2H, m), 3,60 (1H, td), 3,73–3,81 (1H, m), 3,92–4,01 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,11 (1H, ddd), 4,23 (1H, tdd), 4,51 (1H, dd), 4,68 (1H, dd), 4,74 (2H, s), 6,47 (1H, dd), 6,62 (1H, dd), 6,81 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,61 (1H, d). *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₇ClN₅O₆: 646,2426, обнаруженное: 646,2480; ¹H ЯМР (500 МГц, CD

Пример 7b

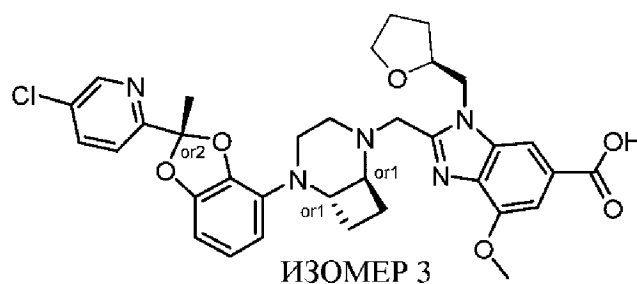
2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Раствор изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 53** (52 мг, 0,08 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (25 мг, 0,18 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 79%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₇ClN₅O₆: 646,2426, обнаруженное: 646,2462; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,72 (1H, dq), 1,85–2,06 (8H, m), 2,22 (1H, h), 2,35–2,43 (1H, m), 3,01 (1H, td), 3,31–3,38 (1H, m), 3,4–3,47 (1H, m), 3,58 (1H, td), 3,77 (1H, dt), 3,92–3,99 (2H, m), 4,01–4,11 (4H, m), 4,23 (1H, qd), 4,49 (1H, dd), 4,67 (1H, dd), 4,74 (2H, s), 6,44 (1H, d), 6,62 (1H, dd), 6,80 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,59 (1H, d).

Пример 7с

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

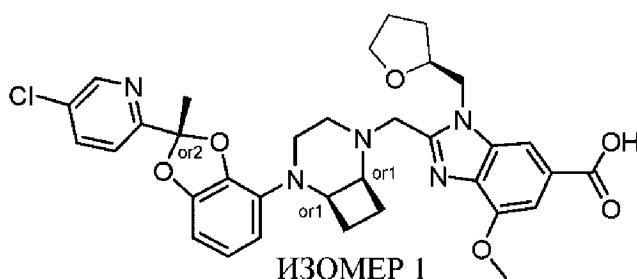


Раствор изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 54** (31 мг, 0,05 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (17 мг, 0,12 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 89%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{34}H_{37}ClN_5O_6$: 646,2426, обнаруженное: 646,2456; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,67 (1H, dq), 1,82–1,97 (4H, m), 1,97–2,02 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,20 (1H, h), 2,35 (1H, dt), 3,16 (1H, td), 3,33–3,44 (2H, m), 3,54 (1H, td), 3,74 (1H, td), 3,91 (2H, ddd), 4,05–4,14 (4H, m), 4,24 (1H, qd), 4,48 (1H, dd), 4,6–4,75 (3H, m), 6,49 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,82 (1H, t), 7,54 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,62 (1H, d).

Пример 8а

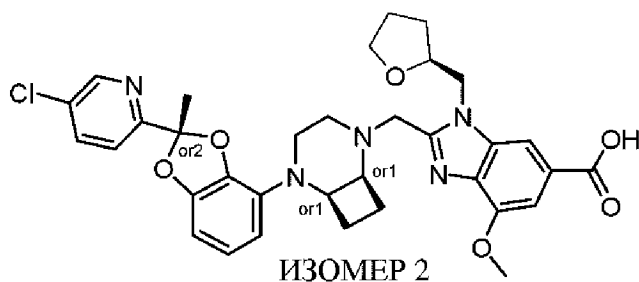
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Раствор изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 5b** (74 мг, 0,11 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (62 мг, 0,45 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 83%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{34}H_{37}ClN_5O_6$: 646,2426, обнаруженное: 646,2418; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,75 (1H, dq), 1,93–2,14 (8H, m), 2,21–2,31 (2H, m), 3,26–3,33 (2H, m), 3,43–3,54 (1H, m), 3,77 (1H, q), 3,8–3,84 (1H, m), 3,97 (1H, q), 4,04–4,1 (1H, m), 4,11 (3H, s), 4,26–4,38 (2H, m), 4,51 (1H, d), 4,58–4,67 (2H, m), 4,73 (1H, dd), 6,37 (1H, d), 6,55 (1H, d), 6,80 (1H, t), 7,60 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, d).

Пример 8b

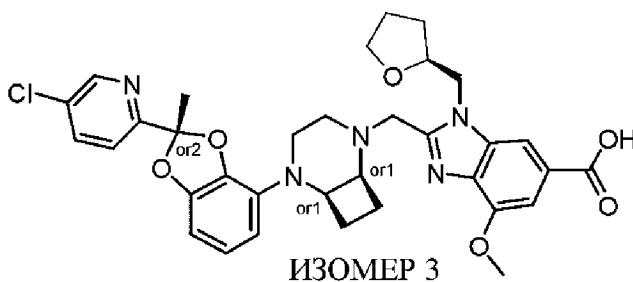
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Раствор изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 57** (109 мг, 0,17 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (57 мг, 0,41 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 87%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₇ClN₅O₆: 646,2426, обнаруженное: 646,2410; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,72 (1H, dq), 1,86–2,02 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,05–2,11 (1H, m), 2,17–2,35 (2H, m), 3,12–3,2 (1H, m), 3,19–3,27 (1H, m), 3,44 (1H, t), 3,73–3,85 (2H, m), 3,95 (1H, dt), 4,00–4,08 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,22–4,35 (2H, m), 4,48 (1H, d), 4,54–4,64 (2H, m), 4,71 (1H, dd), 6,33 (1H, d), 6,55 (1H, d), 6,78 (1H, t), 7,59 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,05 (1H, s), 8,60 (1H, d).

Пример 8с

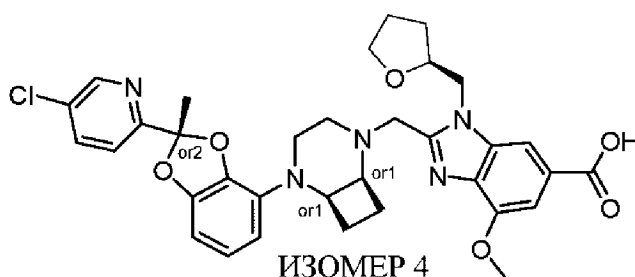
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Раствор изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 58** (67 мг, 0,10 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (36 мг, 0,26 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 102%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₇ClN₅O₆: 646,2426, обнаруженное: 646,2416; ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) 1,70 (1H, dq), 1,86–1,98 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,08–2,17 (1H, m), 2,21 (1H, dq), 2,35–2,46 (1H, m), 3,08–3,2 (1H, m), 3,33–3,39 (1H, m), 3,46–3,54 (1H, m), 3,75 (1H, dt), 3,85–3,96 (2H, m), 4,07–4,12 (4H, m), 4,19–4,32 (2H, m), 4,47–4,58 (2H, m), 4,61 (1H, d), 4,76 (1H, dd), 6,33 (1H, dd), 6,56 (1H, dd), 6,78 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 8,04 (1H, d), 8,59 (1H, dd).

Пример 8d

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

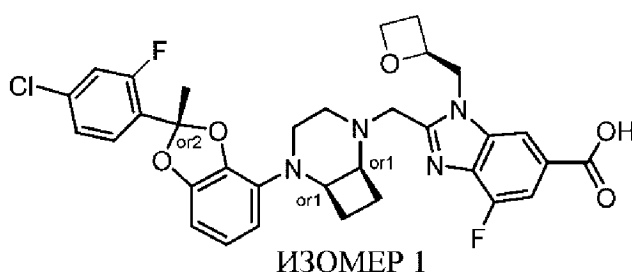


Раствор изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 59** (67 мг, 0,10 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (73 мг, 0,52 ммоль) в смеси MeCN (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (2 мл) и 1 М HCl (водн., 2 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью другой порции DCM (2 мл) и объединенный органический слой концентрировали и высушивали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 95%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{34}H_{37}ClN_5O_6$: 646,2426, обнаруженное: 646,2414; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) 1,73 (1H, dq), 1,95 (2H, p), 1,99–2,08 (5H, m), 2,11–2,2 (1H, m), 2,23 (1H, h), 2,33–2,41 (1H, m), 3,25–3,32 (1H, m), 3,35–3,41 (1H, m), 3,52–3,6 (1H, m), 3,75 (1H, dt), 3,86–3,96 (2H, m), 4,08–4,17 (4H, m), 4,25–4,34 (2H, m), 4,54–4,6 (2H, m), 4,64 (1H, d), 4,78 (1H, dd), 6,37 (1H, d), 6,56 (1H, d), 6,80 (1H, t), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 8,62 (1H, d).

Пример 9а

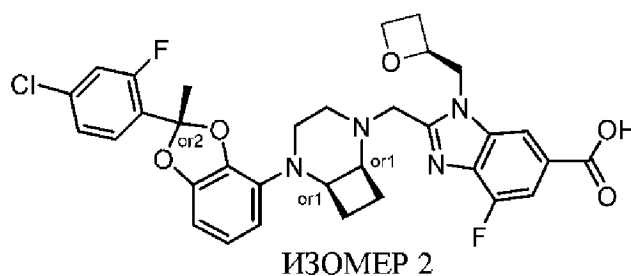
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Смесь изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 62** (114 мг, 0,18 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (49 мг, 0,35 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N_2 (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (газ.) ($\times 3$) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (65 мг, 58%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{33}H_{32}ClF_2N_4O_5$: 637,2024, обнаруженное: 637,2040; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) 1,5–1,62 (1H, m), 1,63–1,75 (1H, m), 1,88–1,94 (1H, m), 1,97 (3H, s), 2,13–2,23 (1H, m), 2,29–2,42 (2H, m), 2,62–2,74 (2H, m), 3,12–3,22 (1H, m), 3,22–3,3 (1H, m), 3,33–3,45 (1H, m), 3,74 (1H, d), 4,12–4,26 (3H, m), 4,45 (1H, td), 4,75 (1H, dd), 4,85 (1H, dd), 5,12–5,22 (1H, m), 6,24–6,33 (1H, m), 6,43–6,48 (1H, m), 6,70 (1H, t), 7,30 (1H, dd), 7,47–7,57 (3H, m), 8,15–8,19 (1H, m).

Пример 9b

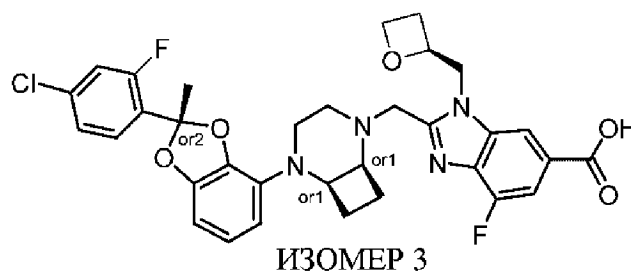
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Смесь изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 63** (129 мг, 0,20 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (55 мг, 0,40 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (88 мг, 70%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₂ClF₂N₄O₅: 637,2024, обнаруженное: 637,2030; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) 1,5–1,59 (2H, m), 1,59–1,65 (1H, m), 2,01 (4H, s), 2,29–2,43 (2H, m), 2,49–2,51 (1H, m), 2,6–2,69 (1H, m), 2,71–2,77 (1H, m), 3,09–3,15 (1H, m), 3,21–3,31 (2H, m), 3,78 (1H, d), 4,11 (1H, d), 4,21–4,26 (1H, m), 4,31 (1H, q), 4,41–4,48 (1H, m), 4,71–4,83 (2H, m), 5,11–5,18 (1H, m), 6,26 (1H, dd), 6,46–6,5 (1H, m), 6,70 (1H, t), 7,26–7,31 (1H, m), 7,48–7,56 (3H, m), 8,15–8,19 (1H, m).

Пример 9с

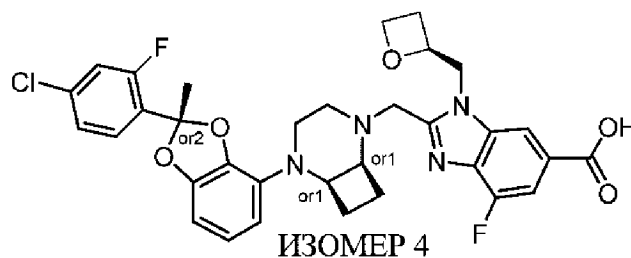
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Смесь изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 64** (177 мг, 0,27 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (76 мг, 0,54 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (102 мг, 59%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₂ClF₂N₄O₅: 637,2024, обнаруженное: 637,2062; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) 1,57–1,64 (1H, m), 1,68–1,74 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,02–2,09 (1H, m), 2,32–2,4 (1H, m), 2,41–2,47 (1H, m), 2,49–2,51 (1H, m), 2,65–2,72 (2H, m), 3,12–3,27 (3H, m), 3,63 (1H, d), 4,18 (1H, d), 4,33–4,44 (2H, m), 4,47–4,54 (1H, m), 4,62 (1H, dd), 4,91 (1H, dd), 5,06–5,13 (1H, m), 6,25–6,29 (1H, m), 6,48 (1H, dd), 6,70 (1H, t), 7,30 (1H, dd), 7,5–7,56 (3H, m), 8,15–8,18 (1H, m).

Пример 9d

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

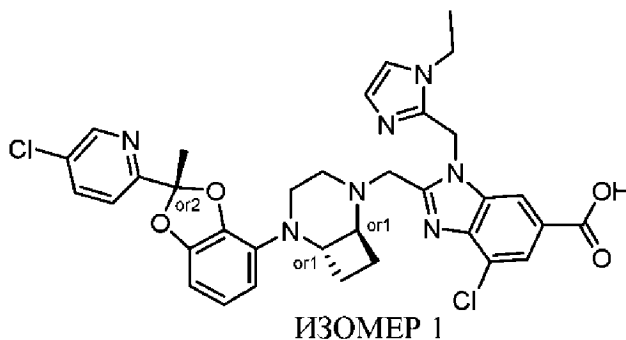


Смесь изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 65** (159 мг, 0,24 ммоль), и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (68 мг, 0,49 ммоль) в запечатанной колбе вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3). Смесь MeCN (3 мл) и воды (0,6 мл) дегазировали путем барботирования N₂ (газ.) в течение 15 мин и затем добавляли. Реакционную смесь вакуумировали и заполняли с помощью N₂ (газ.) (× 3) и затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали

посредством препаративной HPLC, PrepMethod B (градиент: 5–95%), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (90 мг, 58%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{33}H_{32}ClF_2N_4O_5$: 637,2024, обнаруженное: 637,2052; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) 1,69–1,79 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,22–2,28 (1H, m), 2,34–2,4 (1H, m), 2,44–2,5 (2H, m), 2,63–2,67 (1H, m), 2,68–2,74 (1H, m), 3,13–3,2 (1H, m), 3,2–3,25 (1H, m), 3,39–3,45 (1H, m), 3,61 (1H, d), 4,18–4,26 (2H, m), 4,39–4,46 (1H, m), 4,48–4,55 (1H, m), 4,6–4,66 (1H, m), 4,94 (1H, dd), 5,07–5,15 (1H, m), 6,29–6,34 (1H, m), 6,43–6,48 (1H, m), 6,71 (1H, t), 7,26–7,31 (1H, m), 7,47–7,5 (1H, m), 7,51–7,57 (2H, m), 8,15–8,2 (1H, m).

Пример 10а

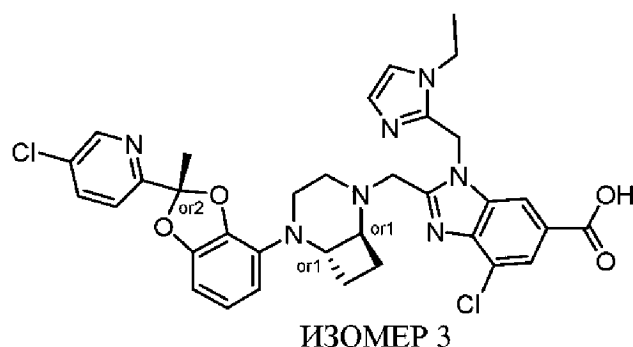
rel-4-Хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



$LiOH \cdot H_2O$ (4 мг, 89 мкмоль) и изомер 1 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточное соединение 70** (39 мг, 0,057 ммоль), растворяли в смеси THF и воды (1:1, 5 мл) и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литиевой соли указанного в заголовке соединения, которую очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент 35–50%), с получением указанного в заголовке соединения в виде литиевой соли (28 мг, 89%); HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 1,16 (t, 3H). рассчитанное для $C_{34}H_{34}Cl_2N_7O_4$: 674,2044, обнаруженное: 674,2080; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,68 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,98 (dt, 2H), 3,73 (dd, 2H), 3,61 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,41 (d, 2H), 2,28 (q, 1H), 2,14 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,55 (m, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 1H),

Пример 10b

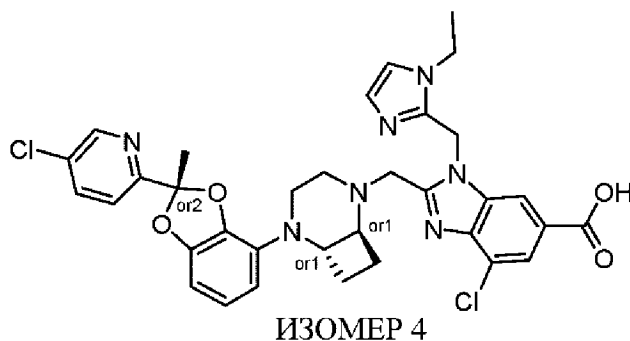
rel-4-Хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



LiOH·H₂O (4 мг, 89 мкмоль) и изомер 3 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточное соединение 71** (16 мг, 0,023 ммоль), растворяли в смеси THF и воды (1:1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литиевой соли указанного в заголовке соединения, которую очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент 35–50%), с получением указанного в заголовке соединения в виде литиевой соли (14 мг, 89%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₄Cl₂N₇O₄: 674,2044, обнаруженное: 674,2050; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,84 – 5,50 (m, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,83 – 3,56 (m, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,54 (d, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,25 (q, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,60 (dq, 2H), 1,29 – 1,07 (m, 4H).

Пример 10с

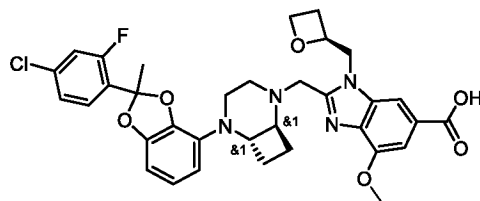
rel-4-Хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



LiOH·H₂O (4 мг, 89 мкмоль) и изомер 1 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточное соединение 72** (36 мг, 0,052 ммоль), растворяли в смеси THF и воды (1:1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением литиевой соли указанного в заголовке соединения, которую очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент 35–50%), с получением указанного в заголовке соединения в виде литиевой соли (13 мг, 37%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 1,16 (t, 3H). рассчитанное для C₃₄H₃₄Cl₂N₇O₄: 674,2044, обнаруженное: 674,2046; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,98 (qd, 2H), 3,73 (dd, 2H), 3,61 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,28 (q, 1H), 2,14 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 2H), 1,27 (p, 1H),

Пример 11

2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

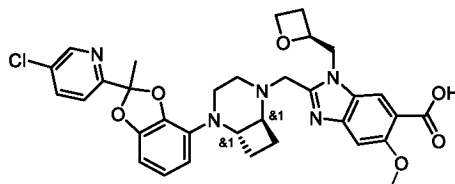


Моногидрат LiOH (9,7 мг, 231 мкмоль) добавляли к раствору метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 33** (102 мг, 154 мкмоль), в THF:H₂O (1:1, 5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток подкисляли с помощью 1 М лимонной кислоты (водн.). Твердые вещества собирали посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 95%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2258; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,16 (m, 2H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,20 – 4,98 (m, 1H), 4,81 – 4,74 (dt, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,91 – 3,42 (m, 3H), 3,01 – 2,85 (m,

1H), 2,74 – 2,56 (m, 4H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,90 – 1,44 (m, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 1H).

Пример 12

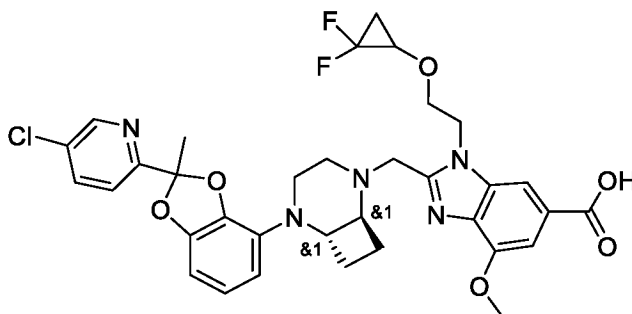
2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-5-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Моногидрат LiOH (5 мг, 0,114 ммоль) добавляли к раствору метил-2-(((1*RS*,6*RS*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-5-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 84** (26 мг, 38 мкмоль), в THF:H₂O (2:1, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod E (градиент: 0–60%), с получением литиевой соли указанного в заголовке соединения (9,9 мг, 48%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₅ClN₅O₆: 632,2270, обнаруженное: 632,2284; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,75 – 8,63 (m, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,71 – 6,69 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,32 (q, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,72 – 4,50 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,33 – 4,31 (m, 1H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 2,91 (dt, 1H), 2,70 – 2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,78 – 0,99 (m, 4H).

Пример 13

rac-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

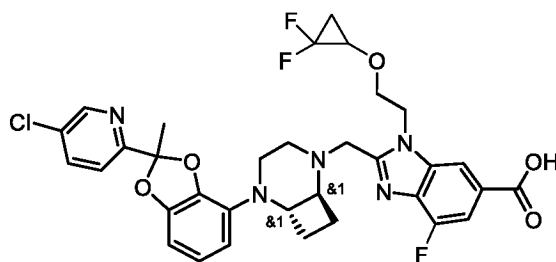


Моногидрат LiOH (19 мг, 0,43 ммоль) добавляли к раствору *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-

ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 85** (197 мг, 0,28 ммоль), в THF:H₂O (2:1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли раствором NaH₂PO₄ (водн.) и разбавляли водой. Образованный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 62%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClF₂N₅O₆: 682,2238, обнаруженное: 682,2252; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,83 – 8,50 (m, 1H), 8,04 – 7,89 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,70 (q, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,72 – 4,50 (m, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 2,42 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,39 – 1,17 (m, 2H).

Пример 14

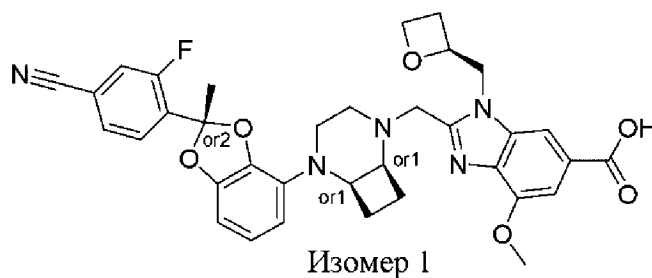
rac-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Моногидрат LiOH (7 мг, 0,16 ммоль) добавляли к раствору *rac*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 86** (74 мг, 0,11 ммоль), в THF:H₂O (2:1, 5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью NaH₂PO₄ (водн.) и разбавляли водой. Образованный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 73%); HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₂ClF₃N₅O₅: 670,2038, обнаруженное: 670,2042; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,80 – 8,55 (m, 1H), 8,15 – 7,86 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,71 (q, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,34 – 6,28 (m, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,90 – 3,60 (m, 3H), 3,02 – 2,79 (m, 1H), 2,69 (d, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,78 – 1,55 (m, 3H), 1,41 – 1,07 (m, 2H).

Пример 15а

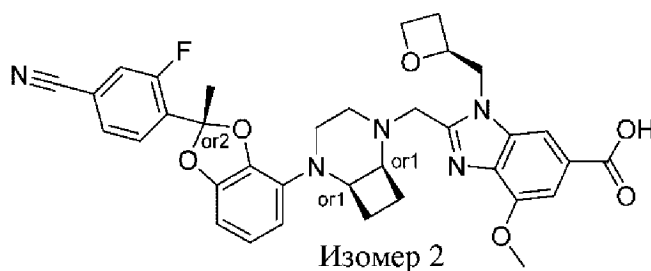
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



1,3,4,6,7,8-Гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин (38 мг, 0,28 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 93** (120 мг, 0,18 ммоль), в MeCN (12 мл) и воде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали с помощью нас. солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 35–60%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (64 мг, 55%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 640,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,50 – 1,71 (m, 3H), 1,90 – 2,02 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,30 – 2,39 (m, 2H), 2,59 – 2,79 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 3,21 – 3,29 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,10 (d, 1H), 4,22 (dt, 1H), 4,31 (q, 1H), 4,44 (td, 1H), 4,64 – 4,78 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,66 – 7,80 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 12,82 (s, 1H).

Пример 15b

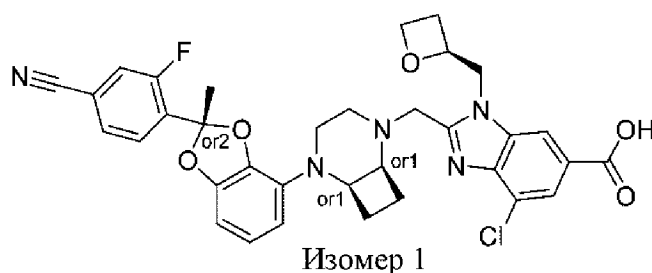
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 15а**, из изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 94** (130 мг, 0,20 ммоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (87 мг, 68%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 640,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,73 – 1,76 (m, 2H), 2,02 (s, 4H), 2,21 – 2,39 (m, 2H), 2,42 – 2,49 (m, 1H), 2,61 – 2,75 (m, 2H), 3,12 – 3,16 (m, 2H), 3,40 – 3,50 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,13 – 4,29 (m, 2H), 4,40 – 4,46 (m, 1H), 4,49 – 4,62 (m, 2H), 4,88 (dd, 1H), 5,06 – 5,15 (m, 1H), 6,30 – 6,40 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,86 – 8,04 (m, 2H), 12,85 (s, 1H).

Пример 16а

4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1

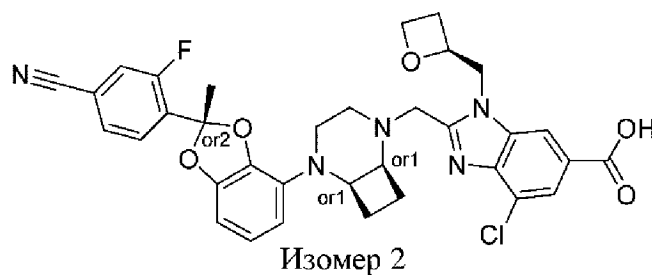


1,3,4,6,7,8-Гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин (35 мг, 0,25 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 97** (110 мг, 0,17 ммоль), в MeCN (5 мл) и воде (1,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. pH реакционной смеси регулировали до 7 с помощью лимонной кислоты (0,5 M) и добавляли воду (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 48–70%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (66 мг, 61%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 644,2; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,39 – 1,81 (m, 3H), 1,99 (t, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (dt, 2H), 2,58 – 2,85 (m, 2H), 3,15 (d, 1H), 3,31 – 4,10 (m, 2H), 3,80 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,21 – 4,42 (m, 2H), 4,46 (q, 1H), 4,67 – 4,93 (m, 2H), 5,10

– 5,21 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,73– 7,80 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,89 – 8,04 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

Пример 16b

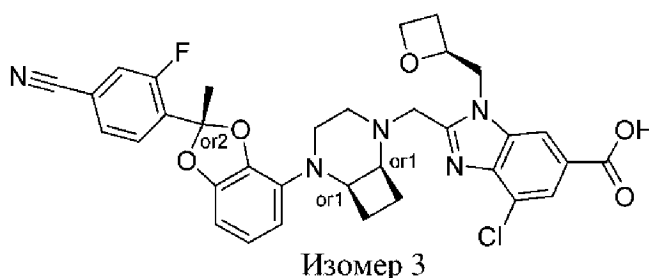
4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали из изомера 2 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 98** (140 мг, 0,21 ммоль), как описано для **примера 16a**, с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (74 мг, 54%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 644,1; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,76 (d, 2H), 2,02 (s, 4H), 2,26 (q, 1H), 2,41 (q, 2H), 2,60 – 2,81 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,38 – 4,51 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 5,11 (q, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,71 – 7,77 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,91 – 8,05 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,21 (s, 1H).

Пример 16c

4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

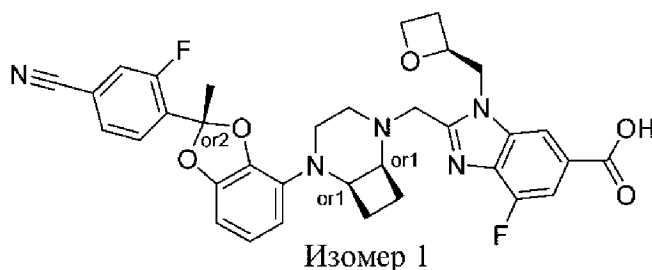


Указанное в заголовке соединение получали из изомера 3 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-

б-карбоксилата, **промежуточного соединения 99** (140 мг, 0,21 ммоль), как описано для **примера 16а**, с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (86 мг, 63%) в виде белого твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ 644,1; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,60 (d, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,85 – 1,98 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,38 (dt, 2H), 2,60 – 2,85 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 3,39 – 3,45 (m, 2H), 3,76 (d, 1H), 4,07 – 4,36 (m, 3H), 4,47 (q, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,88 (dd, 1H), 5,15 – 5,25 (m, 1H), 6,17 – 6,40 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,72 – 7,78 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 – 8,05 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 13,26 (s, 1H).

Пример 17а

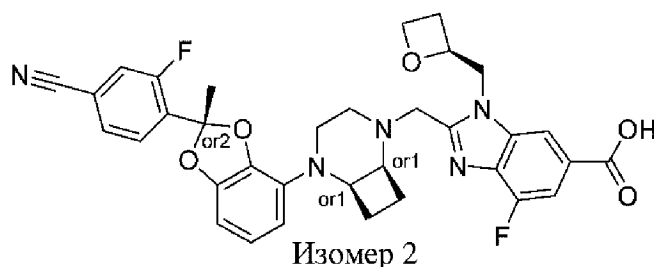
2-(((1*R**, 6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



1,3,4,6,7,8-Гексагидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин (59 мг, 0,42 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-2-(((1*R**, 6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 102** (180 мг, 0,28 ммоль), в MeCN (6 мл) и воде (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали с помощью нас. солевого раствора (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod I (градиент: 40–65%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (102 мг, 58%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для C₃₄H₃₂F₂N₅O₅: 628,2366, обнаруженное: 628,2400; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,50 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,69 (m, 1H), 1,93 (dd, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,28 – 2,46 (m, 2H), 2,62 – 2,78 (m, 2H), 3,11 – 3,18 (m, 1H), 3,25 – 3,40 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,75 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,15 – 4,28 (m, 2H), 4,44 – 4,52 (m, 1H), 4,70 – 4,86 (m, 2H), 5,14 – 5,24 (m, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,69 – 7,77 (m, 2H), 7,94 – 8,02 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 13,04 (s, 1H).

Пример 17b

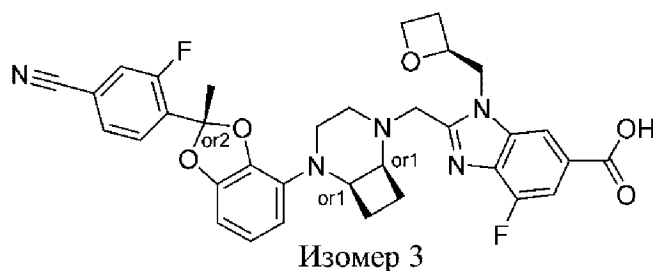
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали аналогично описанию для **примера 17a** из изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 103** (150 мг, 0,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 40–70%), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (100 мг, 68%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₂F₂N₅O₅: 628,2366, обнаруженное: 628,2404; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,68 – 1,89 (m, 2H), 2,02 (s, 4H), 2,26 (p, 1H), 2,33 – 2,48 (m, 1H), 2,58 – 2,79 (m, 2H), 3,18 (t, 1H), 3,28 – 3,35 (m, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,23 (dd, 2H), 4,43 – 4,51 (m, 1H), 4,52 – 4,58 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 5,05 – 5,20 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,92 – 8,02 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,01 (s, 1H).

Пример 17c

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

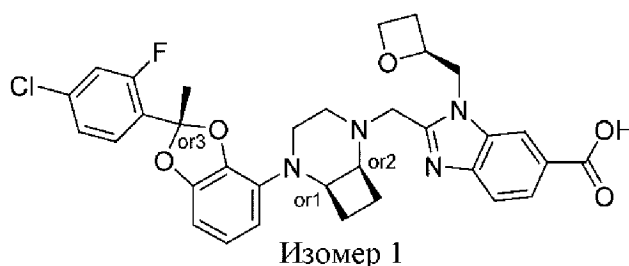


Указанное в заголовке соединение получали аналогично описанию для **примера 17a** из изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-

оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 104** (180 мг, 0,28 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod H (градиент: 40–70%), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (97 мг, 55%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₂F₂N₅O₅: 628,2366, обнаруженное: 628,2394; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,55 – 1,62 (m, 1H), 1,65 – 1,76 (m, 1H), 1,90 – 2,00 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,17 – 2,22 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 2H), 2,60 – 2,77 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 3,21 – 3,27 (s, 1H), 3,39 – 3,43 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,15 – 4,28 (m, 3H), 4,46 (td, 1H), 4,73 – 4,93 (m, 2H), 5,12 – 5,28 (m, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,67 – 7,83 (m, 2H), 7,91 – 8,04 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 13,04 (s, 1H).

Пример 18а

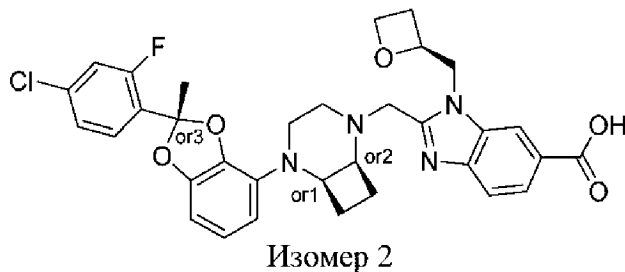
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



NaOH (38 мг, 0,95 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 106** (120 мг, 0,19 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и pH регулировали до 5–6 с помощью 0,1 М HCl (1,5 мл). Водный слой концентрировали и остаток разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой промывали с помощью нас. солевого раствора (2 × 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod J (градиент: 30–60%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (62 мг, 53%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₃ClFN₄O₅: 619,2118, обнаруженное: 619,2142; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,51 – 1,71 (m, 3H), 1,91 – 2,00 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,36 (q, 2H), 2,65 (dt, 1H), 2,71 – 2,78 (m, 1H), 3,06 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,30 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,19 – 4,37 (m, 2H), 4,45 (q, 1H), 4,74 (qd, 2H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Пример 18b

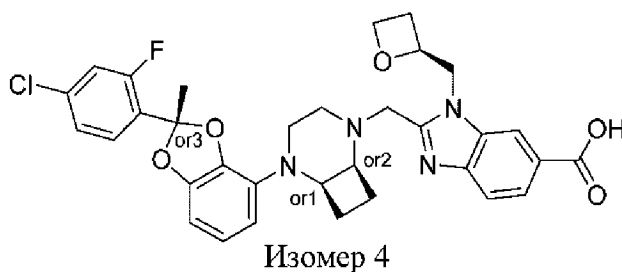
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 18a**, из изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 107** (80 мг, 0,13 ммоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (47 мг, 60%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₃ClFN₄O₅: 619,2118, обнаруженное: 619,2156; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,59 (d, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,90–1,98 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,20 (p, 1H), 2,38 (t, 2H), 2,63–2,77 (m, 2H), 3,19 (t, 1H), 3,41 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,71 (d, 1H), 4,11–4,28 (m, 3H), 4,46 (q, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,14–5,25 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,30–7,37 (m, 1H), 7,51–7,60 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Пример 18c

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

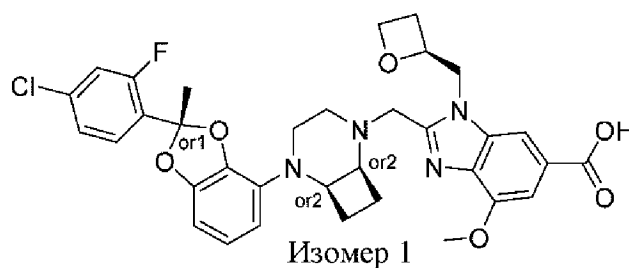


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 18a**, из изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 108** (80 мг, 0,13 ммоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (45 мг, 57%) в виде белого

твёрдого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{33}H_{33}ClFN_4O_5$: 619,2118, обнаруженное: 619,2132; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,76 (d, 2H), 1,99 (s, 4H), 2,21 – 2,40 (m, 2H), 2,62 – 2,72 (m, 2H), 3,16 (t, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,44 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,16 – 4,30 (m, 2H), 4,44 (q, 1H), 4,49 – 4,53 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,91 (dd, 1H), 5,05 – 5,16 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,51 – 7,59 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Пример 19а

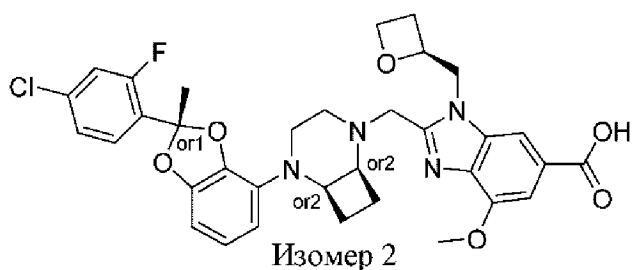
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



NaOH (30 мг, 0,75 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 110** (100 мг, 0,15 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли с помощью 0,1 М HCl. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod К (градиент: 18–55%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (14 мг, 14%) в виде белого твёрдого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* $[M+H]^+$ рассчитанное для $C_{34}H_{35}ClFN_4O_6$: 649,2224, обнаруженное: 649,2238; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,58 (s, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,90 – 1,97 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,27 – 2,42 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,15 – 3,15 (m, 2H), 3,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,67 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,11 – 4,28 (m, 3H), 4,45 (q, 1H), 4,59 – 4,72 (m, 1H), 4,78 – 4,85 (m, 1H), 5,11 – 5,21 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,31 – 7,40 (m, 1H), 7,51 – 7,62 (m, 2H), 7,88 (s, 1H).

Пример 19b

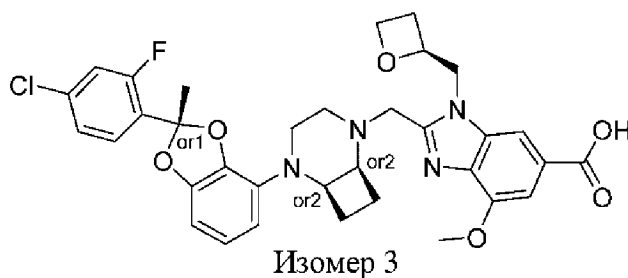
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 19а**, из изомера 2 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 111** (180 мг, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod L (градиент: 24–54%), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (58 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2262; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,58 (s, 3H), 2,02 (s, 4H), 2,25 – 2,41 (m, 2H), 2,658 – 2,78 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,20 – 3,30 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,32 (q, 1H), 4,44 (q, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,85 (s, 1H).

Пример 19с

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

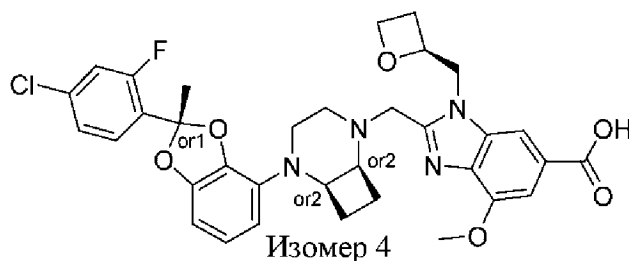


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 19а**, из изомера 3 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 112** (140 мг, 0,21 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod J (градиент: 30–60%), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (81 мг, 59%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2256; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,61 (s,

1H), 1,71 (s, 2H), 2,03 (s, 4H), 2,34 (t, 1H), 2,40 – 2,48 (m, 1H), 2,63 – 2,73 (m, 2H), 3,11 – 3,29 (m, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,14 (d, 1H), 4,38 (p, 2H), 4,44 – 4,61 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 5,07 (q, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,50 – 7,61 (m, 2H), 7,87 (s, 1H).

Пример 19d

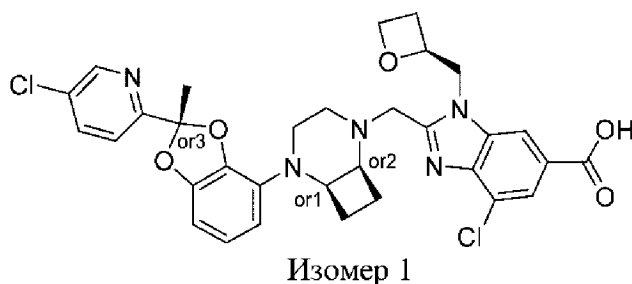
2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 19а**, из изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 113** (70 мг, 0,11 ммоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (35 мг, 52%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₅ClFN₄O₆: 649,2224, обнаруженное: 649,2252; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,75 (d, 2H), 1,99 (s, 4H), 2,27 (t, 1H), 2,35 (t, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,59 – 2,78 (m, 2H), 3,15 (t, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,12 – 4,28 (m, 2H), 4,37 – 4,46 (m, 1H), 4,46 – 4,64 (m, 2H), 4,87 (dd, 1H), 5,01 – 5,14 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,49 – 7,62 (m, 2H), 7,89 (d, 1H).

Пример 20а

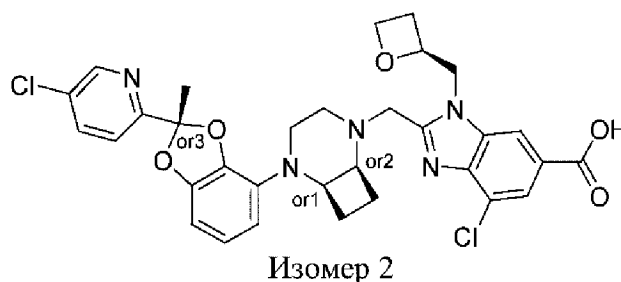
4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



NaOH (37 мг, 0,92 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 120** (120 мг, 0,18 ммоль), в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (15 мл) и pH регулировали до 7 с помощью 2 М HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл) и объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством препаративной HPLC, PrepMethod К (градиент: 17–51%), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (88 мг, 75%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1810; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,77 (q, 2H), 1,87 – 2,01 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,25 (p, 1H), 2,39 – 2,59 (m, 2H), 2,70 – 2,81 (m, 2H), 3,25 – 3,45 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,87 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,31 – 4,46 (m, 2H), 4,49 – 4,68 (m, 1H), 4,78 (dd, 1H), 5,00 (dd, 1H), 5,25 – 5,36 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H).

Пример 20b

4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

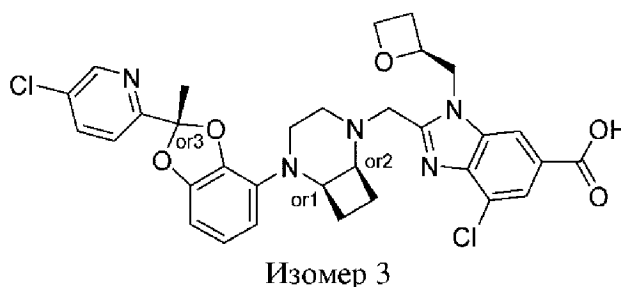


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 20a**, из изомера 2 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 121** (120 мг, 0,18 ммоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (82 мг, 70%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1820; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,72 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,05 – 2,19 (m, 1H), 2,30 – 2,50 (m, 2H), 2,60 – 2,78 (m,

2H), 3,12 – 3,30 (m, 3H), 3,64 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,30 – 4,55 (m, 3H), 4,65 (d, 1H), 4,83 – 4,99 (m, 1H), 5,05 – 5,19 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

Пример 20с

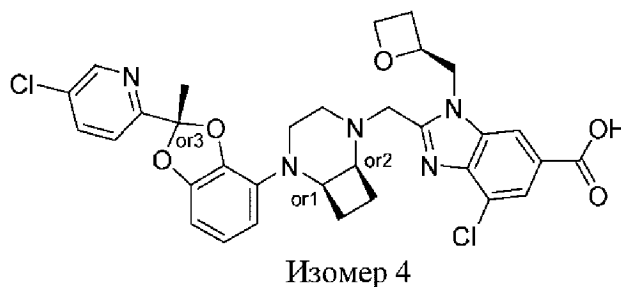
4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 20а**, из изомера 3 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 122** (130 мг, 0,20 ммоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (52 мг, 41%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1810; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,61 (s, 3H), 2,00 (s, 4H), 2,30 – 3,41 (m, 2H), 2,60 – 2,72 (m, 2H), 3,12 – 3,17 (m, 1H), 3,23 – 3,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,77 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,22 – 4,30 (m, 2H), 4,45 (q, 1H), 4,68 – 4,87 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).

Пример 20д

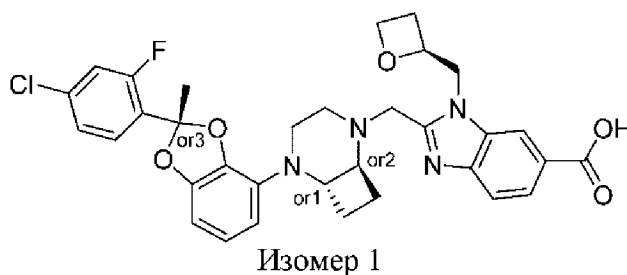
4-Хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 20а**, из изомера 4 метил-4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 123** (130 мг, 0,20 ммоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (38 мг, 30%) в виде белого твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₂H₃₂Cl₂N₅O₅: 636,1774, обнаруженное: 636,1818; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,74 (d, 2H), 1,98 (s, 4H), 2,26 (t, 1H), 2,34 (t, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,59 – 2,79 (m, 2H), 3,15 – 3,21 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,25 – 4,34 (m, 2H), 4,38 – 4,48 (m, 1H), 4,53 (q, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,94 (dd, 1H), 5,10 – 5,16 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).

Пример 21а

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1

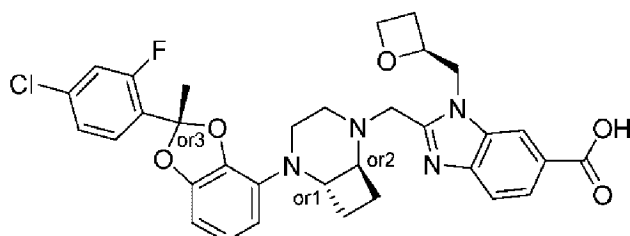


Моногидрат LiOH (13 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору изомера 1 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 125** (78 мг, 0,12 ммоль), в THF:вода (1:1, 2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли водой (3 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 10% NaH₂PO₄ (водн.). Осадок отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (30 мг, 32%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 618,2; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,67 – 7,64 (d, 1H), 7,61 – 7,57 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,21 – 5,05 (m, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,51 (q, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,16 (dt, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,37 – 3,32 (m, перекрывается с пиком растворителя), 3,08 (d, 1H), 2,73 (d,

1H), 2,65 – 2,60 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,43 – 2,37 (m, 2H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,00 (s, 3H)

Пример 21b

2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

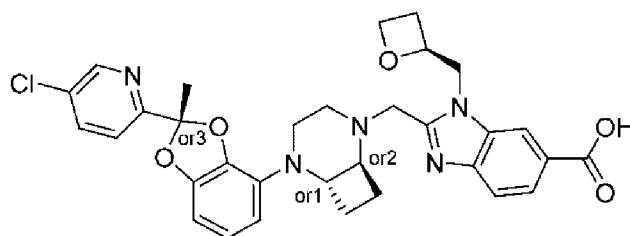


Изомер 2

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 2 метил-2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 126** (28 мг, 44 мкмоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (21 мг, 93%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 618,2; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 – 7,64 (d, 1H), 7,62 – 7,59 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,49 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,21 (d, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,60 (s, перекрывается с пиком растворителя), 2,30 – 2,25 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

Пример 22a

2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



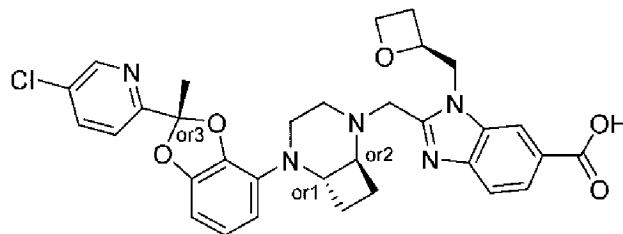
Изомер 3

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 3 метил-2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-

бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 128** (41 мг, 0,066 ммоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (35 мг, 86%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 602,2; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,14 – 5,11 (m, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,33 (dt, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 4H), 2,41 – 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,09 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,64 (p, 1H), 1,55 – 1,49 (m, 1H), 1,16 (s, 1H).

Пример 22b

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

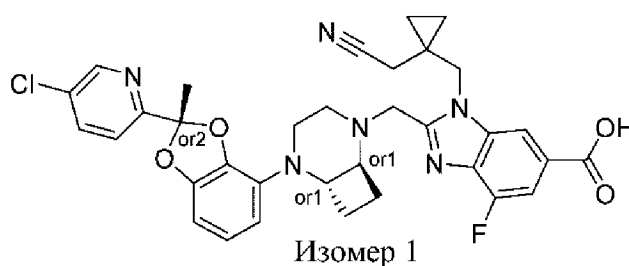


Изомер 4

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 4 метил-2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 129** (42 мг, 0,68 ммоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (35 мг, 84%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 602,2; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 – 7,47 (m, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,48 (q, 1H), 4,37 (dt, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 5H), 2,45 – 2,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,23 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,86 – 1,68 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H).

Пример 23a

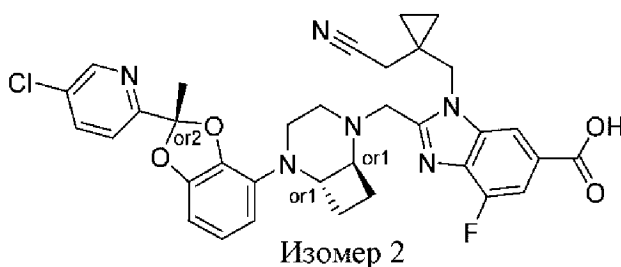
rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 1 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 134** (68 мг, 0,10 ммоль), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (65 мг, 94%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₃ClFN₆O₄: 643,2230, обнаруженное: 643,2268; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,86 – 3,72 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 3H), 2,39 – 2,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,79 – 0,63 (m, 4H).

Пример 23b

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

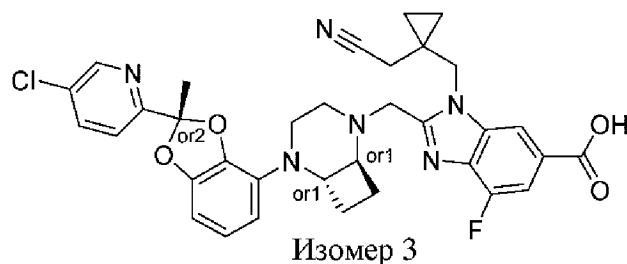


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 2 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 135** (62 мг, 94 мкмоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (50 мг, 93%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₃ClFN₆O₄: 643,2230, обнаруженное: 643,2246; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,71 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 3H), 3,07 – 2,90 (m, 1H), 2,74 –

2,52 (m, 4H), 2,43 – 2,38 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,11 – 2,08 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,64 (dt, 1H), 1,57 (d, 1H), 1,26 (t, 1H), 0,78 – 0,65 (m, 4H).

Пример 23с

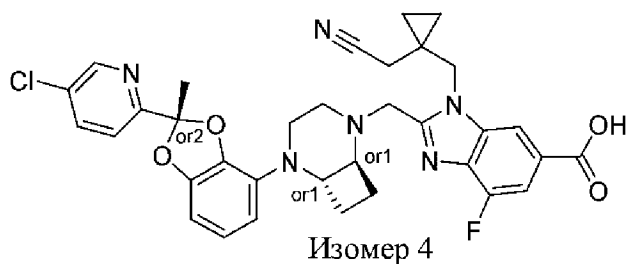
rel-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 3 *rel*-метил-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 136** (84 мг, 0,13 ммоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (52 мг, 73%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₃ClFN₆O₄: 643,2230, обнаруженное: 643,2244; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,85 – 3,71 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 3H), 2,42 – 2,29 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,32 (t, 1H), 0,79 – 0,65 (m, 4H).

Пример 23d

rel-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4

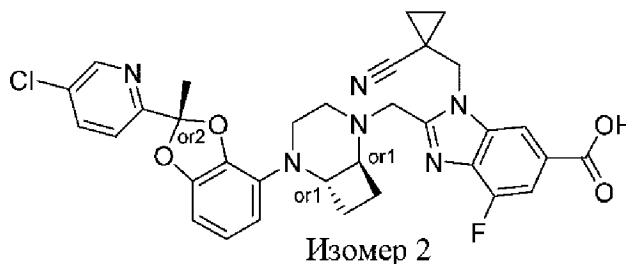


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 4 *rel*-метил-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-

1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 137** (59 мг, 90 мкмоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (18 мг, 31%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₃ClFN₆O₄: 643,2230, обнаруженное: 643,2280; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,86 – 3,71 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 4H), 2,44 – 2,39 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,54 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H), 0,79 – 0,67 (m, 4H).

Пример 24а

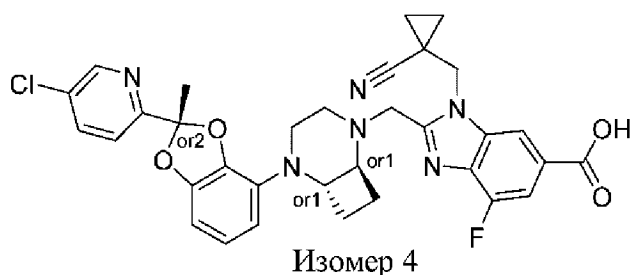
rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 2 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 140** (65 мг, 0,10 ммоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (56 мг, 87%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₁ClFN₆O₄: 629,2074, обнаруженное: 629,2102; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H, обмен), 8,72 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 3H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,58 (dd, 1H), 1,47 – 1,22 (m, 5H).

Пример 24б

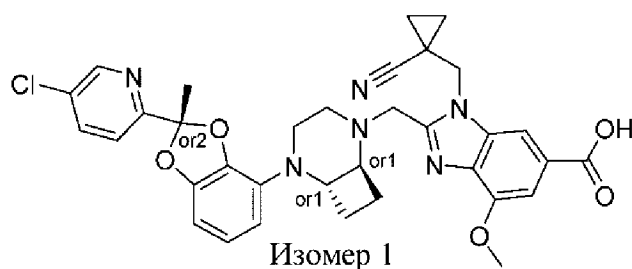
rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 4 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 141** (99 мг, 0,15 ммоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (73 мг, 87%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₃H₃₁ClFN₆O₄: 629,2074, обнаруженное: 629,2110; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,1 (s, 1H, обмен), 8,68 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,67 – 7,41 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,86 (q, 2H), 3,77 (d, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,46 – 1,28 (m, 6H).

Пример 25a

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1

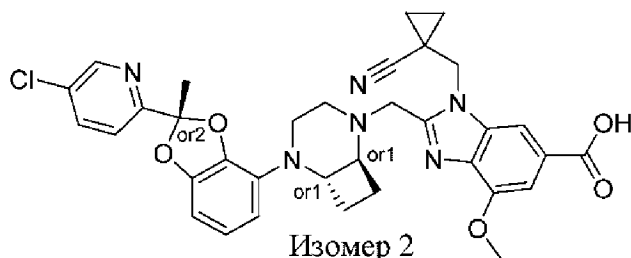


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 1 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 146** (16 мг, 24 мкмоль), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (15 мг, 94%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₄ClN₆O₅: 642,2274, обнаруженное: 642,2324; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 – 3,73 (m, 3H), 2,93 (d, 1H), 2,71 (q, 1H), 2,45 – 2,39 (m,

перекрывается с пиком растворителя), 2,33 (q, 1H), 2,17 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,73 – 1,60 (m, 2H), 1,44 – 1,18 (m, 5H).

Пример 25b

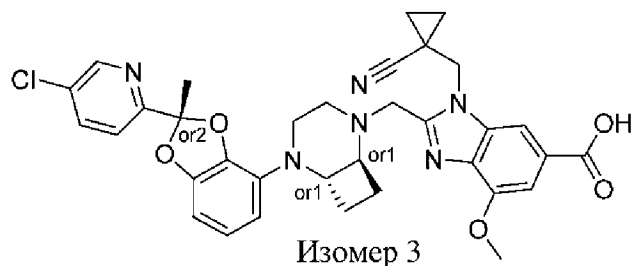
rel-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 2 *rel*-метил-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 147** (20 мг, 31 мкмоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (20 мг, 93%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₄ClN₆O₅: 642,2274, обнаруженное: 642,2310; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,30 (q, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (p, 1H), 1,56 (q, 1H), 1,44 – 1,20 (m, 5H).

Пример 25c

rel-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3

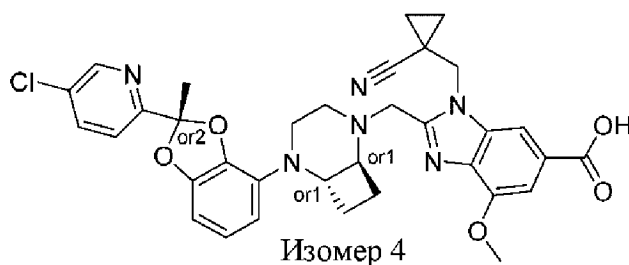


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 3 *rel*-метил-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1H-

бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 148** (19 мг, 29 мкмоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (18 мг, 96%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₄ClN₆O₅: 642,2274, обнаруженное: 642,2284; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 – 3,73 (m, 3H), 2,93 (d, 1H), 2,71 (q, 1H), 2,59 – 2,39 (m, перекрывается с пиком растворителя), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,18 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,70 (p, 1H), 1,63 (q, 1H), 1,43 – 1,18 (m, 5H).

Пример 25d

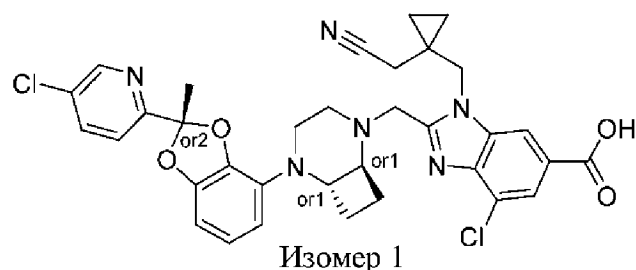
rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21a**, из изомера 4 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 149** (20 мг, 31 мкмоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (18 мг, 92%) в виде твердого вещества; HRMS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ рассчитанное для C₃₄H₃₄ClN₆O₅: 642,2274, обнаруженное: 642,2278; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,30 (q, 1H), 2,09 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (p, 1H), 1,56 (q, 1H), 1,43 – 1,20 (m, 5H).

Пример 26a

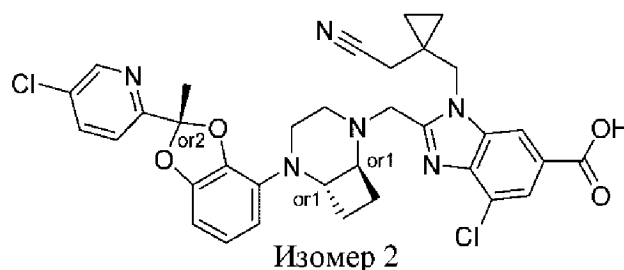
rel-4-Хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 1 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 154** (29 мг, 43 мкмоль), с получением изомера 1 указанного в заголовке соединения (28 мг, 92%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 659,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,90 – 3,75 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 4H), 2,32 (q, 1H), 2,09 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,66 (p, 1H), 1,56 (q, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 2H), 0,80 – 0,65 (m, 4H).

Пример 26b

rel-4-Хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2

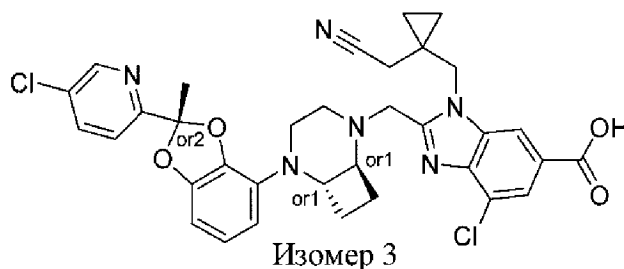


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 2 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 155** (32 мг, 46 мкмоль), с получением изомера 2 указанного в заголовке соединения (27 мг, 87%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 659,2; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,92 – 3,73 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 4H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,20 – 2,13

(m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,65 – 1,58 (m, 1H), 1,31 (p, 1H), 0,80 – 0,62 (m, 4H).

Пример 26с

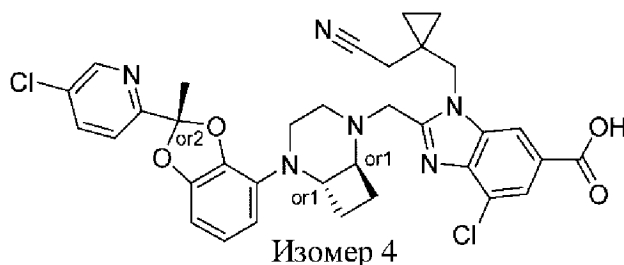
rel-4-Хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 3 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 156** (27 мг, 40 мкмоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (26 мг, 94%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 659,0; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,93 – 3,68 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (d, 2H), 2,61 – 2,54 (m, 2H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,17 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,76 – 1,55 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 0,79 – 0,65 (m, 4H)

Пример 26d

rel-4-Хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 4



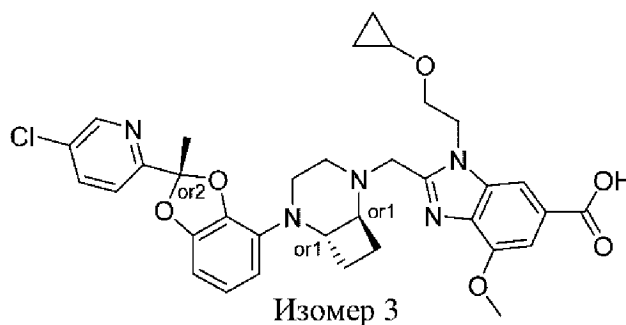
Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 4 *rel*-метил-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-

(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата,

промежуточного соединения 157 (29 мг, 43 мкмоль), с получением изомера 4 указанного в заголовке соединения (27 мг, 93%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 659,0; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 4H), 2,46 – 2,40 (d, 1H, перекрывается с пиком растворителя), 2,32 (q, 1H), 2,09 (q, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 1H), 0,81 – 0,63 (m, 4H).

Пример 27

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 3



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для **примера 21а**, из изомера 3 *rel*-метил-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, **промежуточного соединения 162** (46 мг, 70 мкмоль), с получением изомера 3 указанного в заголовке соединения (32 мг, 96%) в виде твердого вещества; MS (ESI) *масса/заряд* [M+H]⁺ 646,4; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,61 – 6,45 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,66 – 4,46 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 – 3,81 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,25 – 3,19 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (q, 1H), 2,12 – 2,09 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,69 – 1,54 (m, 2H), 1,25 – 1,22 (m, 2H), 0,34 – 0,32 (m, 2H), 0,27 – 0,19 (m, 2H).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ cAMP GLP-1R CHO-K1

Для анализа применяли клеточную линию, стабильно экспрессирующую рецептор GLP-1R человека (NM_002062.5, в том числе встречающийся в природе вариант Leu260Phe) в CHO-K1 (ATCC® CCL-61™).

Активность, опосредованную агонистом рецептора GLP-1, определяли в клеточном анализе, в котором измеряются уровни циклического аденозинмонофосфата (cAMP) в клетках с применением набора для обнаружения cAMP с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) (№ по каталогу CisBio 62AM4PES, набор cAMP Gs Dynamic range). Способ обнаружения cAMP основан на конкурентном иммуноанализе, в котором cAMP, продуцируемый клетками, и cAMP, меченный с помощью красителя d2, конкурируют за связывание с антителом к cAMP, меченным криптоатом европия. Специфический сигнал HTRF является обратно пропорциональным концентрации cAMP.

Соединения добавляли в отдельную лунку 384-луночных планшетов для анализа (Greiner, № 784076) с применением диспенсера Echo (LabCyte) из 10 мМ исходных растворов. В лунки добавляли различные концентрации соединений и использовали DMSO для нормализации каждой лунки объема до 100 нл. Кривую доза-ответ GLP-1(7-36)NH₂ (Bachem H-6795) включали при каждом прогоне. 5 мкл стандартов ответа для концентраций cAMP вносят в указанные лунки в планшетах для анализа.

Криоконсервированные клетки размораживают и ресуспендируют в аналитическом буфере, предварительно нагретом до 37°C (20 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота (HEPES), pH 7,4, 1 x сбалансированный солевой раствор Хэнка (HBSS, Life Technologies, № 14065), дополненный 0,1% (вес/об.) бычьего сывороточного альбумина (Sigma, A-7030)). Клетки центрифугировали при 250 * g в течение 5 мин при к. т. и ресуспендировали в аналитическом буфере, нагретом до комнатной температуры, до конечной плотности 0,16 * 10⁶ клеток/мл с получением 800 клеток/лунка. Вносили по 5 мкл аналитического буфера с 1 мМ 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX; Sigma, кат. I-7018) на лунку в планшеты для анализа с применением Multidrop combi (Thermo Scientific), затем распределяли по 5 мкл клеточной суспензии в соответствующие лунки в анализе с использованием многоканального диспенсера. Планшеты для анализа инкубировали в течение 20 мин при к. т.

Реагенты для обнаружения, антитело к cAMP, меченное криптоатом европия, и cAMP, меченный красителем d2, разбавляют в буфере для лизиса, предоставленном

изготовителем. Добавляют 5 мкл каждого реагента для обнаружения в каждую аналитическую лунку с использованием многоканального диспенсера. Планшеты для анализа инкубируют в темноте в течение по меньшей мере одного ч. Сигнал HTRF измеряют с применением модуля HTRF (возбуждение: 337 нм, излучение А: 665 нм, и излучение В: 620 нм) в Pherastar FSX (BMG Labtech).

Необработанные данные конвертировали в пМ сАМР с применением стандартной кривой сАМР, включенной при каждом прогоне. Конвертированные данные дополнительно анализировали в Genedata Screener (Genedata) и получали результаты определения EC₅₀ с помощью кривых доза-ответ агониста, анализированных с применением программы для аппроксимации кривых с использованием 4-параметрического логистического уравнения доза-ответ (уравнение $y = A + ((B-A)/1 + ((C/x)^D))$), где А представляет собой отсутствие стимуляции, В представляет собой полную стимуляцию, С представляет собой EC₅₀, и D представляет собой угловой коэффициент Хилла). Процент эффекта определяли относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1R (GLP-1(7-36)NH₂ обладает 100% эффектом в данной схеме анализа).

Значения EC₅₀ GLP-1R иллюстративных соединений представлены в **таблице 1** в данном документе ниже.

Таблица 1

№ прим.	EC ₅₀ GLP-1R (нМ)
1a	66
1b	1,2
1c	2,2
2a	0,42
2b	25
2c	430
2d	1,4
3a	220
3b	0,9
3c	11
4a	0,4
4b	8,3
4c	8,5
5a	1,9

5b	18
5c	180
5d	4,7
6a	1,9
6b	29
6c	34
6d	120
7a	27
7b	2,5
7c	110
8a	6,2
8b	400
8c	1,6
8d	93
9a	57
9b	0,8
9c	28
9d	2,3
10a	0,9
10b	19
10c	240
11	2,7
12	200
13	5,2
14	45
15a	0,69
15b	1,3
16a	0,69
16b	2,5
16c	59
17a	0,58
17b	3,4
17c	47
18a	0,98

18b	120
18c	5,8
19a	92
19b	0,61
19c	83
19d	1,5
20a	42
20b	140
20c	0,81
20d	2,5
21a	7
21b	340
22a	29
22b	5,3
23a	1,1
23b	27
23c	140
23d	11
24a	32
24b	2,1
25a	130
25b	6,2
25c	1,2
25d	36
26a	350
26b	1,5
26c	64
26d	10
27	65

Анализ накопления cAMP EndoC

Применяли анализ cAMP HTRF (набор cAMP Gs dynamic; № по кат. CisoBio 62AM4PEJ) для идентификации агонистов GLP-1R в клеточной линии инсулиномы поджелудочной железы (EndoC-βН1). Клеточную линию EndoC-βН1 получали от

Univercell Biosolutions, и она представляет собой генетически сконструированную линию β -клеток поджелудочной железы человека, которая демонстрирует глюкозоиндуцируемую секрецию инсулина. Клетки EndoC- β H1 характеризуются выявляемой матричной рибонуклеиновой кислотой (мРНК) GLP-1R, выявляемой с помощью количественной полимеразной цепной реакции (qPCR). Функциональные свойства пути передачи сигнала GLP-1R в EndoC- β H1 были продемонстрированы с помощью обработки эксендина 4, приводящей к усиленной секреции инсулина; эффект, который притупляется с помощью нокдауна GLP-1R, опосредованного шпилечной рибонуклеиновой кислотой (shRNA). Клеточная линия EndoC- β H1 представляет собой валидную модель бета-клеток человека и применима для скрининга для идентификации новых кандидатов-мишеней для лекарственных средств (*Mol. Metab.*, **2018**, 8, 144-157).

Наборы cAMP HTRF CisBio основаны на конкурентном иммуноанализе с применением меченого криптатом антитела к cAMP и меченого d2 cAMP. Набор для обнаружения предназначен для непосредственного количественного определения cAMP.

Специфический сигнал (т. е. перенос энергии) является обратно пропорциональным концентрации cAMP в стандарте или образце. Тестовые соединения (10 мМ в DMSO) разбавляли в аналитическом буфере (HBSS (Sigma, № H8264), дополненном 25 мМ HEPES (Gibco, № 15630, pH 7,4), 0,1% BSA (Sigma, № A3059) и 0,5 мМ IBMX (Sigma, № I7018), включенных свежеприготовленными в день проведения анализа) в 96-луночных планшетах с U-образным дном (Greiner, № 650201). Разбавленные соединения переносили в полипропиленовые планшеты ECHO Source (Labcyte, № P-05525) и кривые доза-ответ акустически распределяли с применением ECHO 550 в черные 384-луночные неглубокие планшеты для анализа HTRF с U-образным дном (Corning 4514).

Криофлаконы EndoC-H1 (поставляемые при 1×10^7 клеток/флакон) использовали непосредственно для скрининга. Криофлаконы и извлекали из N_2 (жидк.) и быстро размораживали на водяной бане при 37°C . Клетки ресуспендировали в аналитическом буфере и центрифугировали при 300 g в течение 5 мин. Клетки ресуспендировали в аналитическом буфере в подходящей концентрации, как правило, при 12×10^5 клеток на мл (3000 клеток на лунку, в зависимости от партии клеток), и добавляли 2,5 мкл разбавленных клеток во все лунки целевого планшета с применением диспенсера для реагентов Multidrop combi (Thermofisher). Планшеты инкубировали при к. т. в течение 30 мин. Проведение анализа останавливали путем добавления 2,5 мкл раствора криптата с антителом к cAMP во все лунки и 2,5 мкл раствора cAMP-d2 (оба разбавлены при 1:20 в буфере для лизиса) в колонки 1–22 с помощью Combi drop. Добавляли объем 2,5 мкл раствора cAMP-d2 в лунки E23-P24 и добавляли 2,5 мкл буфера для лизиса в лунки A23-

D24 с помощью многоканальной пипетки. Планшеты инкубировали при к. т. в течение 1 ч и считывали на планшет-ридере Envision с применением длины волны возбуждения 320 нм и излучения 590 нм и 660 нм.

Необработанные данные Envision конвертировали в % дельта F в соответствии с инструкциями изготовителя. Кривые доза-ответ анализировали посредством 4-параметрического логистического анализа и получали значения Z' планшетов для анализа. Образцы наносили на график в виде диаграмм доли в процентах (%) активации по сравнению с GIP (1-42, Wachem H-5645) с аналитическим окном, определенным отрицательным контролем в виде стандартных уровней клеточного cAMP, и положительный контроль определен максимальным сигналом GIP (82,5 нМ). Кривую доза-ответ GLP-1 (амид 7-36, Wachem H-6795) включали на всех планшетах.

Значения EC₅₀ EndoC иллюстративных соединений представлены в **таблице 2** в данном документе ниже.

Таблица 2

№ прим.	EC ₅₀ EndoC (нМ)
1a	280
1b	2,9
1c	3,2
2a	1,7
2b	120
2c	640
2d	1,9
3a	4400
3b	2,6
3c	8,8
4a	1,6
4b	18
4c	4,3
5a	6,5
5b	120
5c	1800
5d	8,6
6a	3,7
6b	64

6c	10
6d	330
7a	72
7b	6,1
7c	32
8a	6,6
8b	590
8c	2,6
8d	370
9a	340
9b	3,3
9c	74
9d	4,3
10a	3,5
10b	76
10c	1000
11	5,8
12	320
13	
14	38
15a	0,9
15b	1,4
16a	1,3
16b	2,3
16c	65
17a	1,6
17b	4,6
17c	
18a	3,3
18b	480
18c	10
19a	
19b	1,9
19c	

19d	2
20a	
20b	
20c	2,2
20d	2,8
21a	7,3
21b	2200
22a	49
22b	18
23a	2,8
23b	85
23c	360
23d	7,6
24a	16
24b	8
25a	260
25b	7,5
25c	3,1
25d	74
26a	450
26b	2
26c	160
26d	7
27	200

Было показано, что ингибирование фосфодиэстеразы 3 (PDE3) приводит к повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в клинических испытаниях (Movsesian M.A., Kukreja R.C. (2011) Phosphodiesterase Inhibition in Heart Failure. В: Francis S., Conti M., Houslay M. (eds) Phosphodiesterases as Drug Targets. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 204. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17969-3_10). Было показано, что хроническая обработка ингибиторами PDE3 приводит к повышенной смертности, в основном, в результате случаев аритмии и внезапной смерти (*Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2002**, *11*, 1529–1536; *J. of Cardiovasc. Trans. Res.*,

2010, 3, 507-515), и, следовательно, это может представлять собой преимущество, заключающееся в избегании, насколько это возможно, ингибирующей активности PDE3.

Анализ PDE3

Оценку эффектов соединений в отношении активности фосфодиэстеразы 3А человека количественно определяют путем измерения образования 5' AMP из сAMP с применением человеческого рекомбинантного фермента, экспрессируемого в клональном клеточном изоляте клеток *Spodoptera frugiperda* (SF9).

Тестовое соединение, эталонное соединение или воду (контроль) добавляют в буфер, содержащий

40 мМ трис(гидроксиметил)аминометана (Трис)/HCl (pH 7,4) и 8 мМ MgCl₂, 450 нМ сAMP и 0,25 мкКи [³H]сAMP.

После этого инициируют реакцию путем добавления фермента (приблизительно 1 Ед.) и смесь инкубируют в течение 20 мин при 22°C.

Для стандартных контрольных измерений фермент исключают из реакционной смеси.

После инкубации добавляют гранулы SPA. Через 30 мин при 22°C при встряхивании определяют количество [³H]5' AMP с применением сцинтилляционного счетчика (Topcount, Packard).

Результаты выражены в виде процентного ингибирования контрольной ферментативной активности. Стандартное ингибирующее эталонное соединение представляет собой милринон (№ CAS 78415-72-2), который тестируют в каждом эксперименте в нескольких концентрациях с получением кривой ингибирования, на основе которой рассчитывают его значение IC₅₀.

Значения IC₅₀ PDE3 иллюстративных соединений и эталонных соединений представлены в **таблице 3** в данном документе ниже.

Таблица 3

№ прим.	PDE3, IC ₅₀ (мкМ)
1b	>87
1c	>100
2a	>100
2d	>100
3b	>100
3c	>100
4a	>74

5a	>100
6a	>100
7b	>100
8c	>100
9b	>100
10a	>100
Этал. соед. A*	4
Этал. соед. B**	11
Этал. соед. C***	2
Этал. соед. D****	5

* Этал. соед. A может быть получено, как раскрыто в WO 2020103815, прим. 19

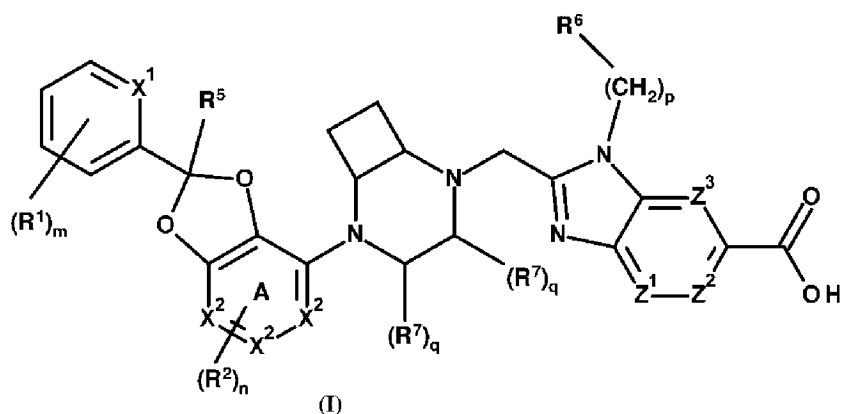
** Этал. соед. B может быть получено, как раскрыто в WO 2018109607, прим. 4A-01

*** Этал. соед. C может быть получено, как раскрыто в WO 2021112538, прим. 73, или как раскрыто в WO 2021081207, прим. 67, или как раскрыто в WO 2020263695, прим. 3.

**** Этал. соед. D может быть получено, как раскрыто в WO 2020263695, прим. 2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



где

X^1 представляет собой N или C;

X^2 независимо представляет собой N или C при условии, что не более двух атомов в ароматическом кольце **A** представляют собой N;

Z^1 представляет собой N или CR^3 ;

каждый из Z^2 и Z^3 независимо представляет собой N или CR^4 при условии, что если Z^1 или Z^3 представляет собой N, то Z^2 представляет собой CR^4 ;

R^1 представляет собой 0, 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O (циклопропил) или S (циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и где указанный C_{1-4} -алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH_3 , и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 и CH_2CN , и 0, 1, 2 или 3 F;

R^7 независимо выбран из F, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F;

m равняется 1, 2 или 3;

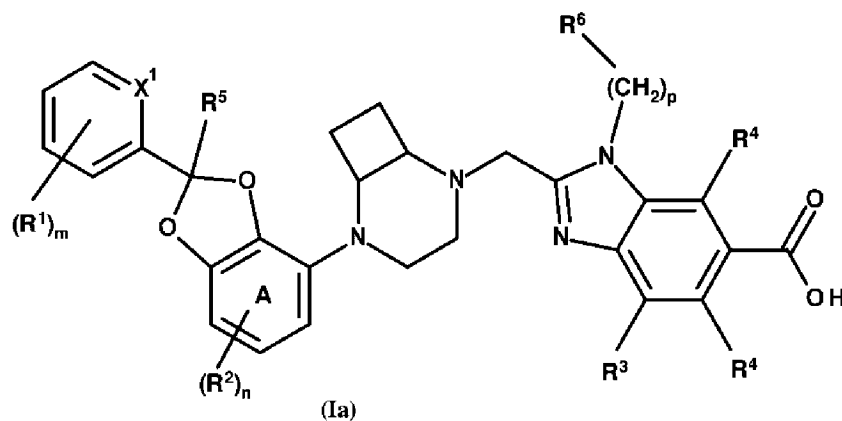
n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

q равняется 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 формулы **(Ia)**,



где

X¹ представляет собой N или C;

R¹ независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R² выбран из F, Cl или CN;

R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂-алкила и OC₁₋₂-алкила, где указанный C₁₋₂-алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H и OCF₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R⁶ выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C₁₋₄-алкила, O(C₁₋₄-алкил), S(C₁₋₄-алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂-алкила, и где указанный C₁₋₄-алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 2,

где

X^1 представляет собой N;

R^1 независимо выбран из F, Cl и CN;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 и OCH_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила и (5-6-членного)гетероарила, где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C_{1-2} -алкила, и;

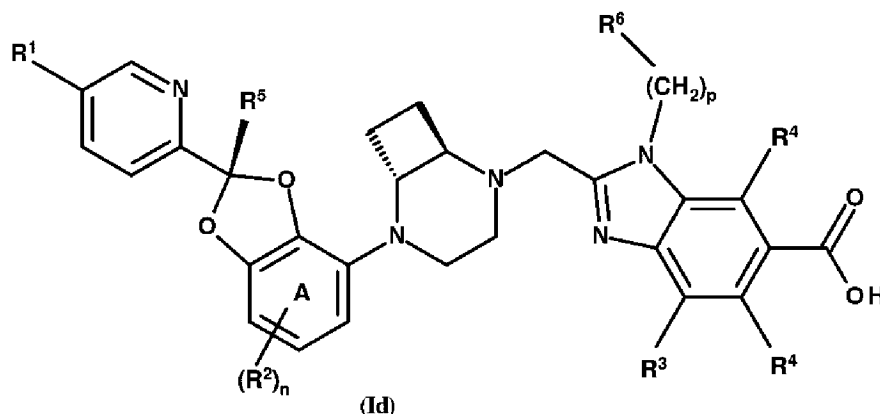
m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1 формулы (Id),



где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^2 выбран из F, Cl или CN;

R^3 выбран из H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, C_{1-2} -алкила и OC_{1-2} -алкила, где указанный C_{1-2} -алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , $OCFH_2$, OCF_2H и OCF_3 ;

R^5 выбран из H, CH_3 , CFH_2 , CF_2H и CF_3 ;

R^6 выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, (5-6-членного)гетероарила, CN, C_{1-4} -алкила, $O(C_{1-4}$ -алкил), $S(C_{1-4}$ -алкил), циклопропила, циклобутила, O(циклопропил) или

S(циклопропил), где указанные (4-6-членный)гетероциклоалкил и (5-6-членный)гетероарил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂алкила, и где указанный C₁₋₄алкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из CN или OCH₃, и 0, 1, 2 или 3 F, и где указанные циклопропил и циклобутил замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из CN, OCH₃, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃ и CH₂CN, и 0, 1, 2 или 3 F;

n равняется 0 или 1;

p равняется 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 4,

где

R¹ независимо выбран из F, Cl и CN;

R² выбран из F, Cl или CN;

R³ выбран из H, F, Cl, N(CH₃)₂, C₁₋₂алкила и OC₁₋₂алкила, где указанный C₁₋₂алкил замещен 0, 1, 2 или 3 F;

R⁴ независимо выбран из H, F, Cl, OH, CH₃ и OCH₃;

R⁵ выбран из H, CH₃, CFH₂, CF₂H и CF₃;

R⁶ выбран из (4-6-членного)гетероциклоалкила, где указанный (4-6-членный)гетероциклоалкил замещен 0 или 1 заместителем, выбранным из C₁₋₂алкила, и

n равняется 0 или 1;

p равняется 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, 2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6R*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-4-хлор-2-(((1R,6R)-5-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1RS,6RS)-5-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1RS,6RS)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-5-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rac-2-(((1R,6R)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rac-2-(((1R,6R)-5-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1R*,6S*)-5-((R*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R**,6*S**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R**,6*R**)-5-((*R**)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

rel-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-(2,2-дифторциклопропокси)этил)-4-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-метокси-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-4-фтор-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

4-хлор-2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*S*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

2-(((1*S*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(2-циклопропоксиэтил)-4-метокси-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, выбранное из:

4-хлор-2-(((1*R*,6*R*)-5-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-2,5-диазабицикло[4.2.0]октан-2-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

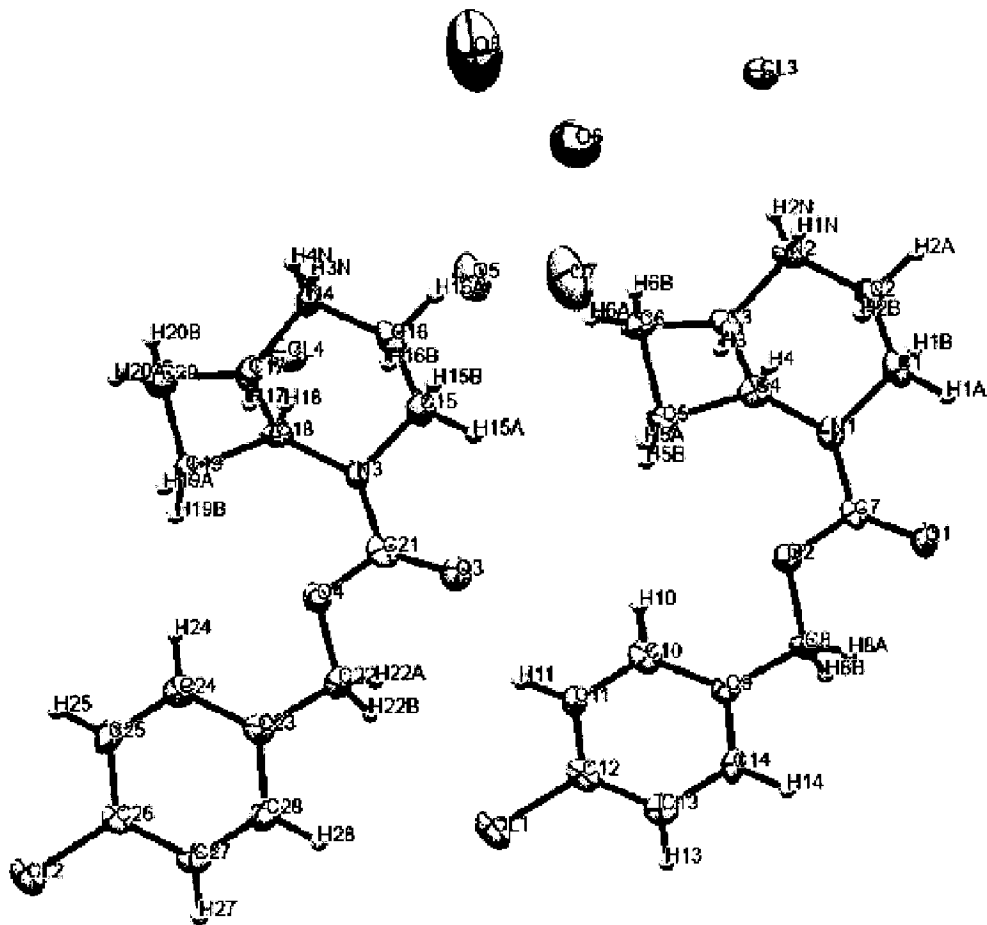
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемые соли, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательным веществом, разбавителями или носителем.

11. Способ лечения или снижения риска развития сердечно-сосудистого заболевания или метаболических состояний, который включает введение лицу, страдающему указанным заболеванием или состоянием или характеризующемуся риском их развития, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

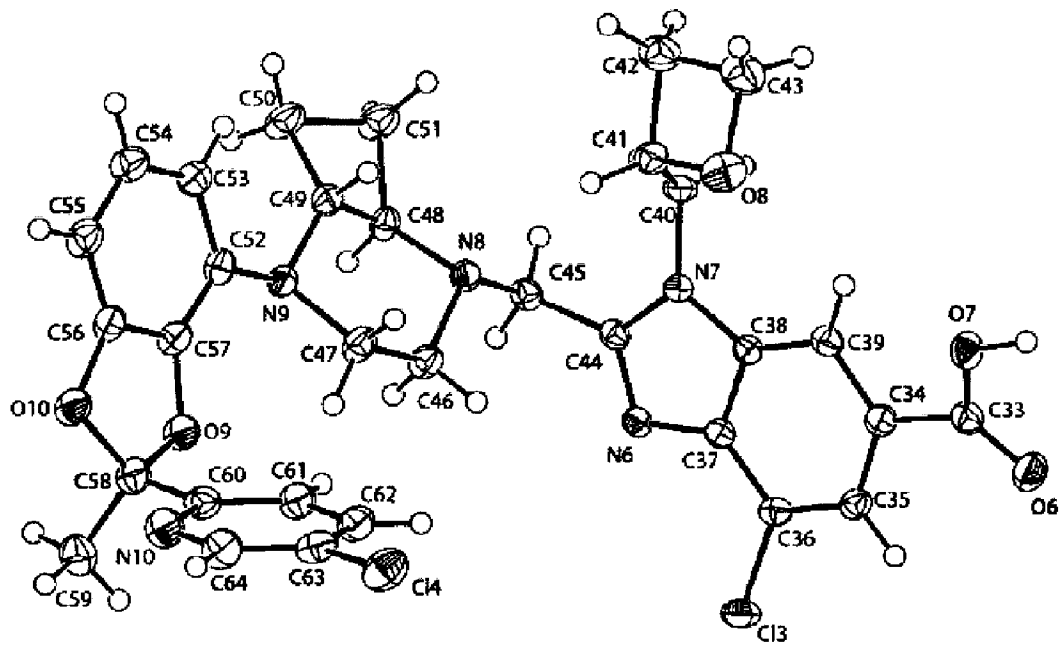
12. Способ по п. 11, где указанное заболевание представляет собой диабет 2 типа.

13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении диабета 2 типа.

14. Применение соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения или профилактики сердечно-сосудистого заболевания или метаболических состояний.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2