

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 029091

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.02.28

(21) Номер заявки  
201591965

(22) Дата подачи заявки  
2014.05.08

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА

(31) 61/821,612; 61/826,912; 61/860,229;  
61/951,347

(32) 2013.05.09; 2013.05.23; 2013.07.30;  
2014.03.11

(33) US

(43) 2016.08.31

(86) PCT/US2014/037344

(87) WO 2014/182929 2014.11.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

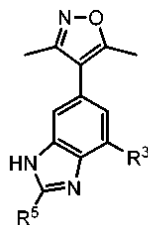
(72) Изобретатель:  
Актудианакис Евангелос, Чин  
Грегори, Корки Бриттон Кеннет, Ду  
Цзиньфа, Элбел Кристина, Цзян  
Роберт Х., Кобаяши Тецуя, Ли Рик,  
Мартинес Рубен, Метобо Самуэль Е.,  
Миш Майкл, Мунос Мануэль, Шевик  
Софи, Сперандио Дэвид, Ян Хай,  
Заблоцки Джефф (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(56) DUNCAN HAY ET AL.: "The design and synthesis of 5- and 6-isoxazolybenzimidazoles as selective inhibitors of the BET bromodomains", MEDCHEMCOMM, vol. 4, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), page 140, XP055061875, ISSN: 2040-2503, DOI: 10.1039/c2md20189e, page 142; table 3; compounds 19a-35a

DAVID S. HEWINGS ET AL.: "Optimization of 3,5-Dimethylisoxazole Derivatives as Potent Bromodomain Ligands", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 8, 25 April 2013 (2013-04-25), pages 3217-3227, XP055062910, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm301588r, the whole document

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (Id)



(Id),

которые могут выступать в роли ингибиторов или иным образом модулировать активность бромодоменсодержащего белка, включая бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4), а также к их промежуточным соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений.

B1

029091

029091

B1

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/821612, поданной 9 мая 2013 г., предварительной заявки на патент США № 61/826912, поданной 23 мая 2013 г., предварительной заявки на патент США № 61/860229, поданной 30 июля 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/951347, поданной 11 марта 2014 г., содержание которых полностью включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

#### Область техники

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям, которые могут ингибировать или иным образом модулировать активность бромодоменсодержащего белка, включая бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4), и к композициям и составам, содержащим такие соединения, и способам применения и получения таких соединений.

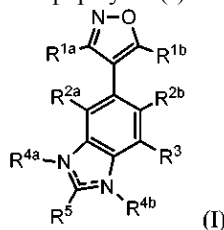
#### Уровень техники

Семейство бромодоменсодержащих и экстратерминальных (BET) белков (BET-белков) представляет собой семейство считывателей эпигенетического кода, которые связывают ацетилированные фрагменты остатков лизина в гистонах для изменения структуры хроматина и экспрессии генов. Семейство BET включает BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, каждый из которых широко экспрессируется в разнообразных тканях, за исключением BRDT, экспрессия которого происходит в семенниках. См. Wu, S.Y. & Chiang, C.M., *J. Biol. Chem.*, 282: 13141-13145 (2007). Каждый член семейства BET содержит тандемные бромодомены в N-терминальных участках, которые специфически связывают ацетилированные остатки лизина в гистонах H3 и H4. После связывания с гистонами BET-белки собирают белковые комплексы, которые модулируют транскрипцию гена либо непосредственно, например, как транскрипционные активаторы или репрессоры, либо косвенно, например, как комплексы ремоделирования хроматина. BRD4 является наиболее хорошо изученным членом семейства BET и, как известно, преимущественно распознает тетраацетилированные эпигенетические метки гистонов H4. См. Filippakopoulos, P., et al., *Cell*, 149: 214-231 (2012). BRD4 собирают p-TEFb комплекс в нуклеосомах, которые в свою очередь фосфорилируют C-терминальный конец РНК-полимеразы II и увеличивают элонгацию транскрипции соседних генов. См. Yang, Z., et al., *Mol. Cell Biol.*, 28: 967-976 (2008); Urano, E., et al., *FEBS Lett*, 582: 4053-4058 (2008).

Эпигенетический код, в том числе ацетилирование гистонов, сильно нарушается при многих патологических болезненных состояниях, что приводит к aberrantной экспрессии генов, которые контролируют исход клеток, дифференцировку клеток, выживаемость клеток и воспалительные процессы. См. например, Cohen, I., et al., *Genes Cancer*, 2: 631-647 (2011); Brooks, W.H., et al., *J. Autoimmun.*, 34: J207-219 (2010); Wierda, R.J., et al., *J. Cell Mol. Med.*, 14: 1225-1240 (2010); Shirodkar, A.V. & Marsden, P.A., *Curr. Opin. Cardiol.*, 26: 209-215 (2011); Villeneuve, L.M., et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 38: 4053-4058 (2011). Обнаружено, что BET белки, включая BRD4, являются важными медиаторами профилей экспрессии измененных генов, найденных при многих заболеваниях, включая рак, диабет, ожирение, атеросклероз, сердечно-сосудистые и почечные расстройства и вирусные инфекции. См. Muller, S., et al., *Expert Rev. Mol. Med.*, 13: e29 (2011); Zhou, M., et al., *J. Virol.*, 83: 1036-1044 (2009); Chung, C.W., et al., *J. Med. Chem.*, 54: 3827-3838 (2011). Например, MYC был вовлечен в большинство раковых заболеваний человека, и BET белки были идентифицированы как регулирующие факторы c-Myc; было показано, что ингибирование белков BET, в том числе BRD4, подавляет транскрипцию MYC. *Cell*, Delmore, J.E., et al. *Cell*, 146, 904-17 (2011); Loven, J. et al., *Cell*, 153, 320-34 (2013). Таким образом, необходимы ингибиторы и модуляторы BET-белков, включая BRD4.

#### Краткое описание изобретения

В одном аспекте предложено соединение формулы (I)



где каждый R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R<sup>20</sup>,

каждый R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> независимо представляет собой H или галоген;

R<sup>3</sup> представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>,

один из R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-5 группами R<sup>20</sup>, а другой отсутствует;

$R^5$  представляет собой

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

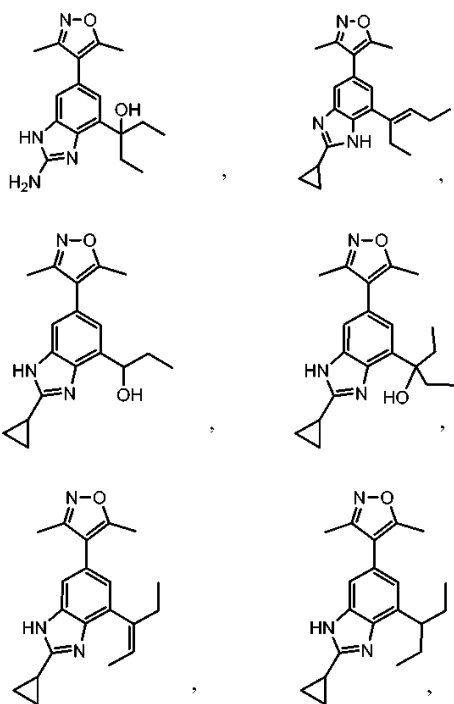
каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

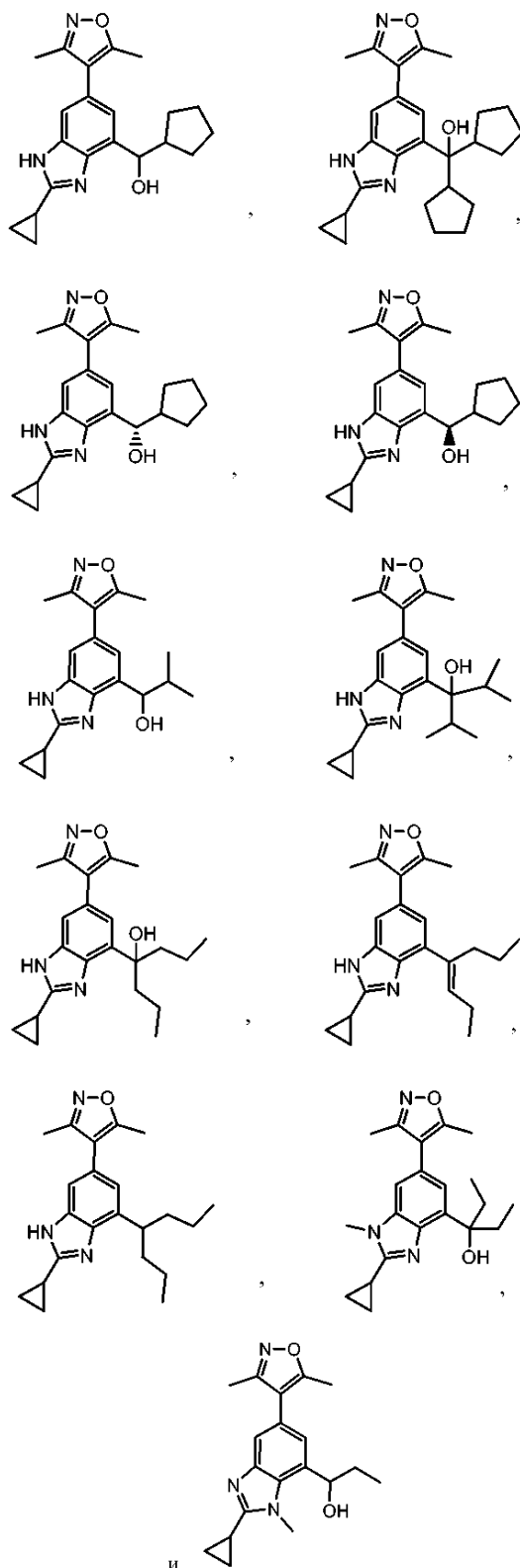
каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino, амидо, амидино,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила,  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфила, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила, циано, гидрокси и  $C_{1-6}$ алкокси;

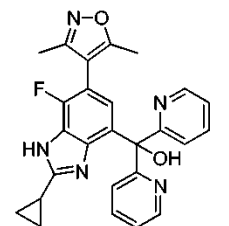
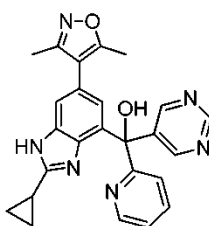
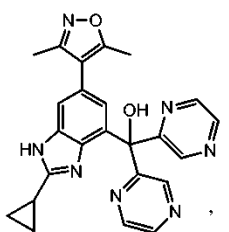
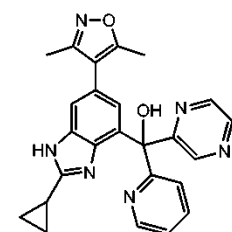
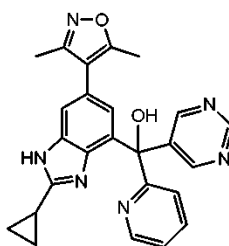
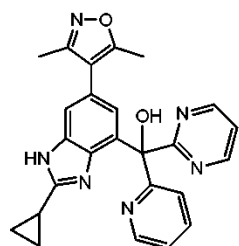
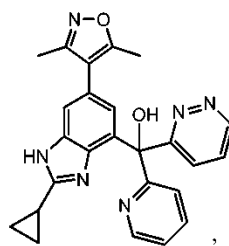
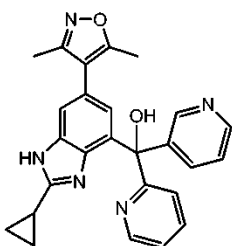
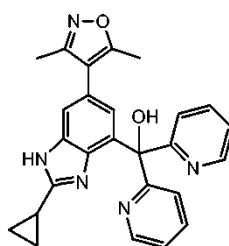
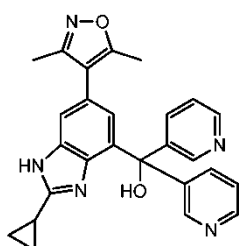
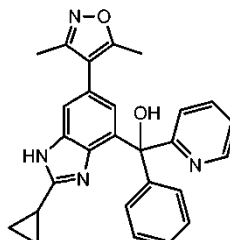
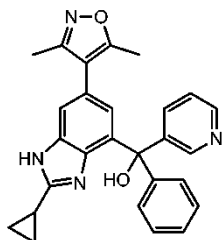
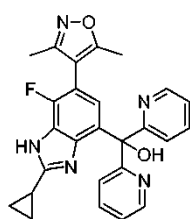
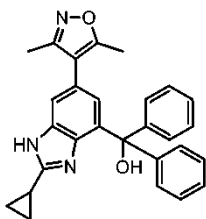
или его фармацевтически приемлемая соль.

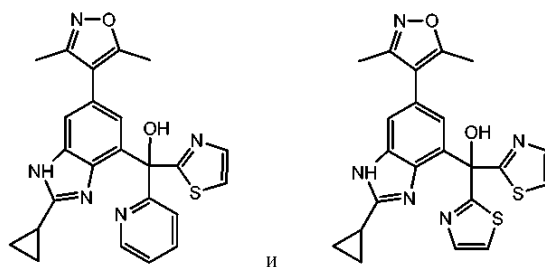
В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



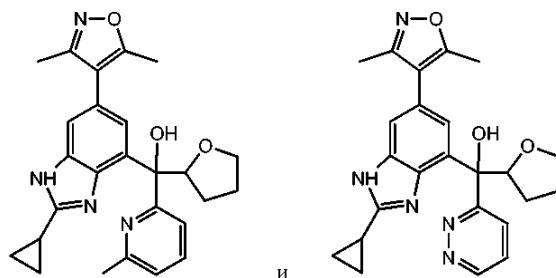


В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

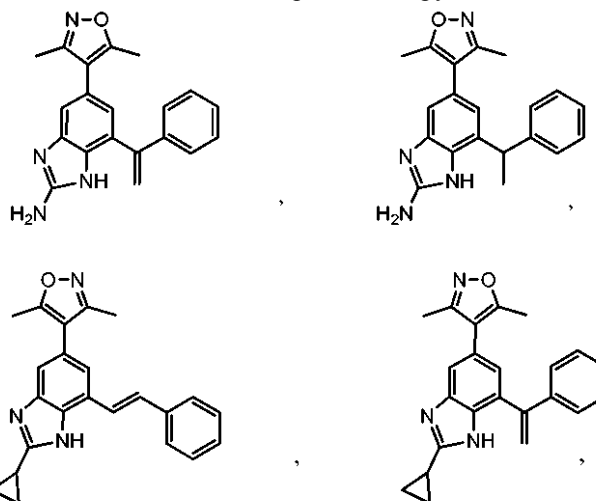


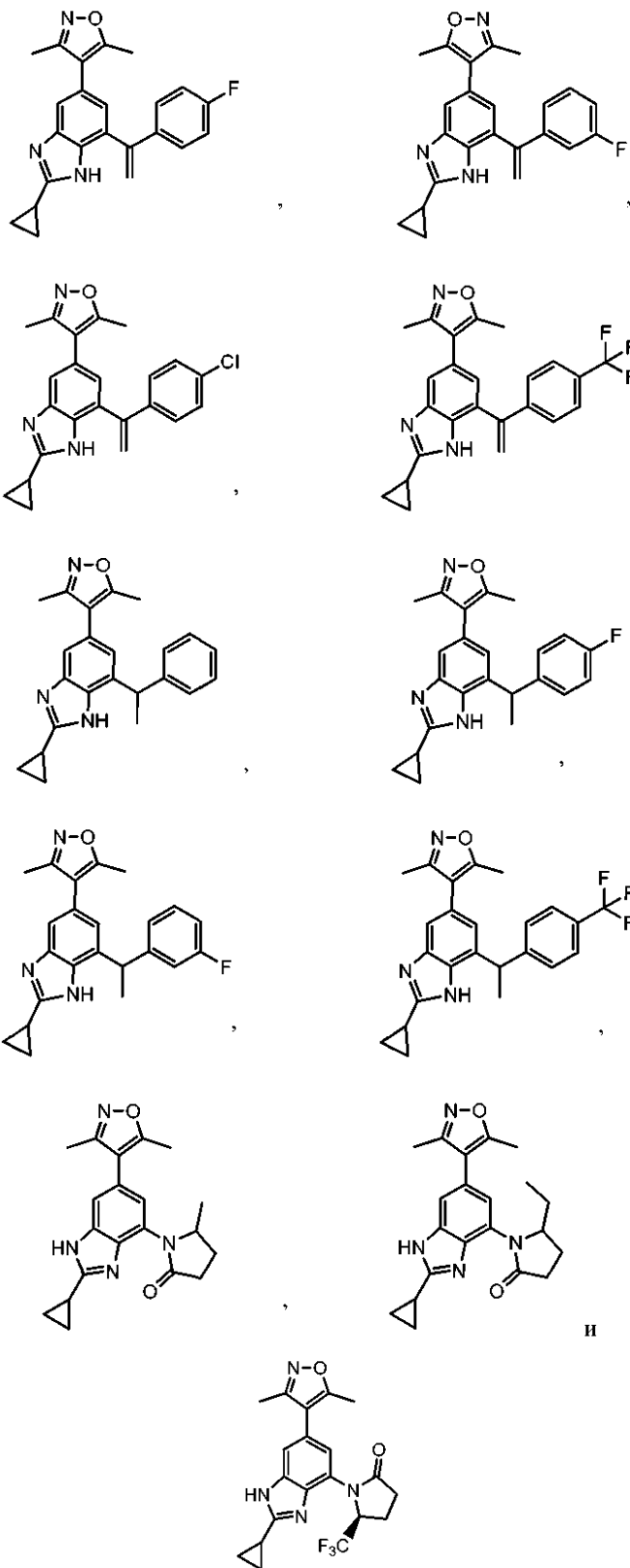


В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



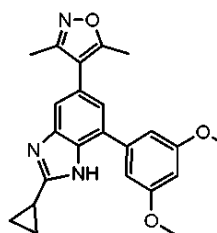
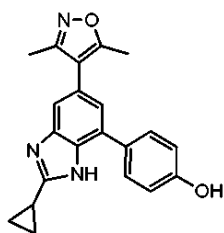
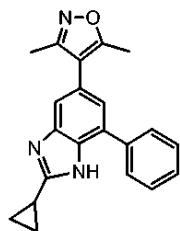
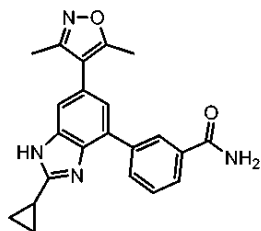
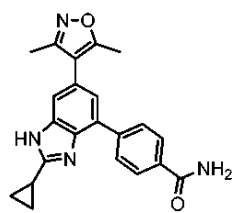
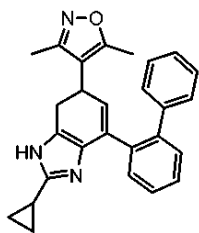
В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



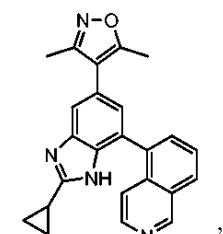
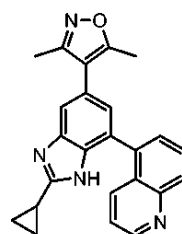
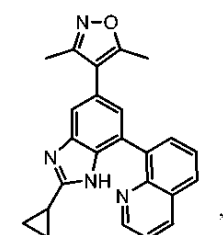
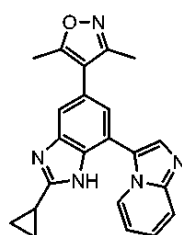
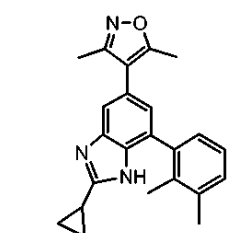
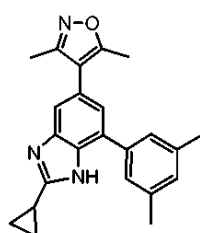
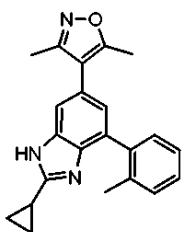
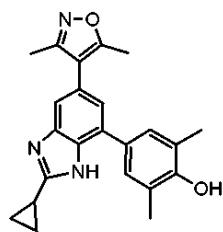
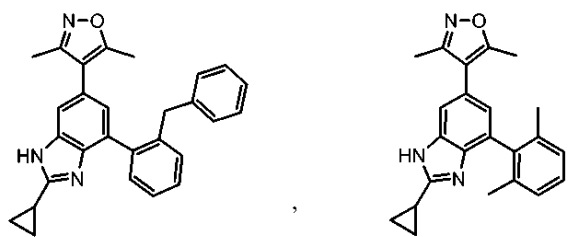


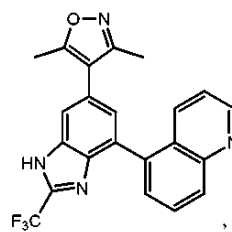
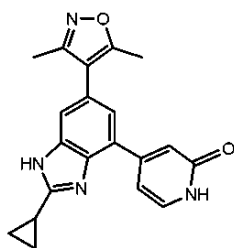
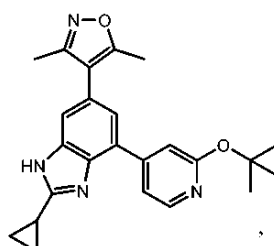
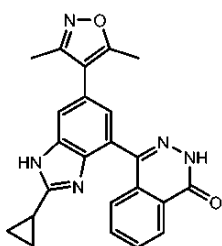
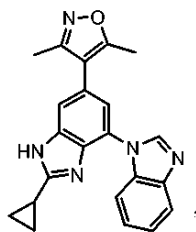
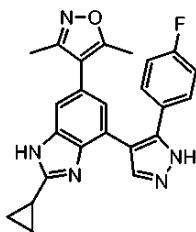
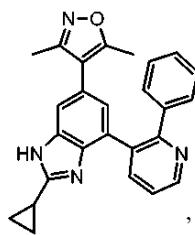
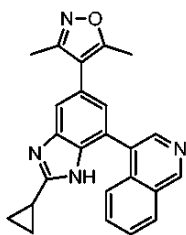
В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

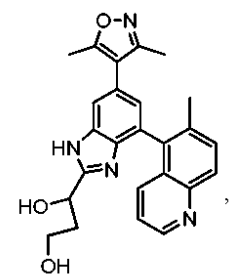
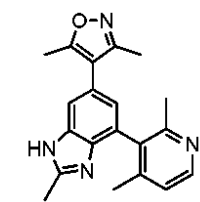
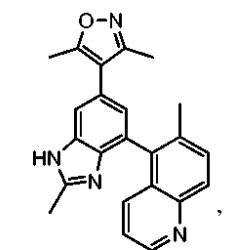
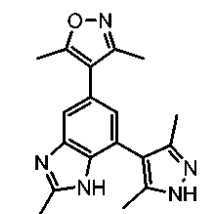
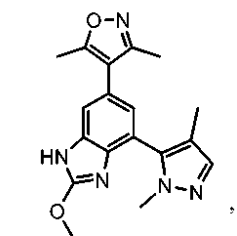
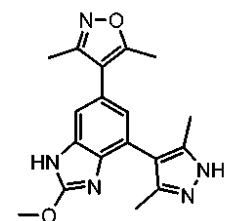
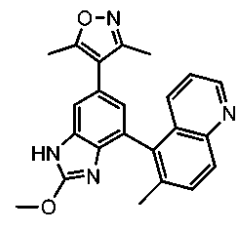
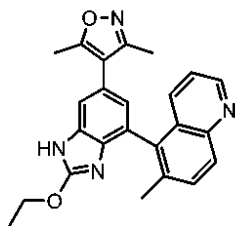
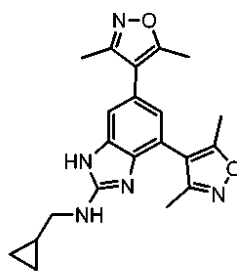
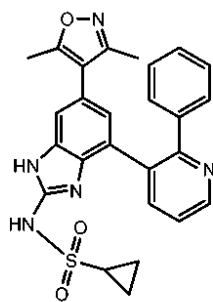
029091

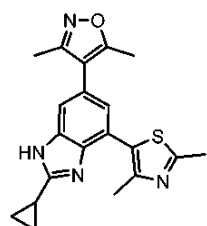
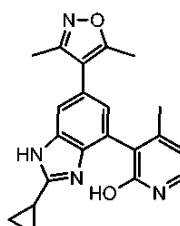
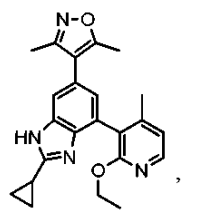
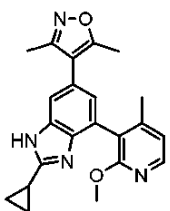
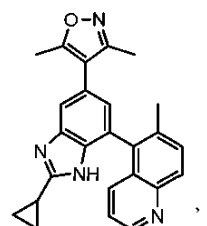
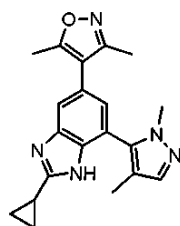
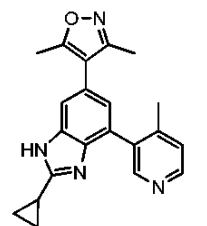
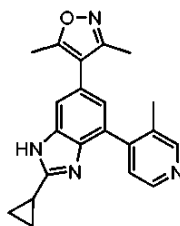
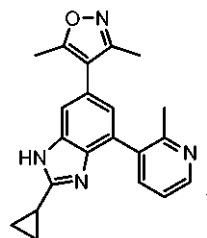
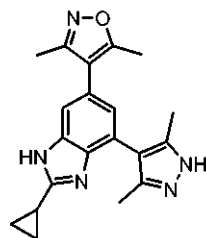
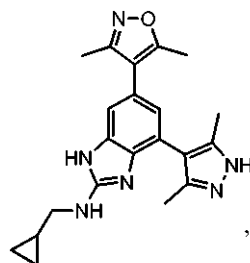
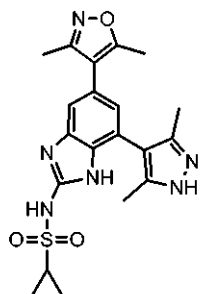
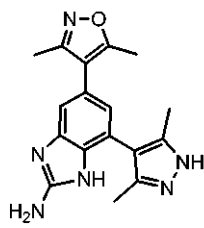
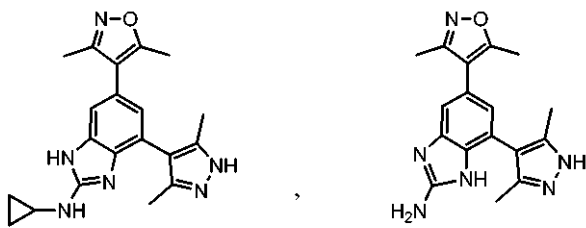


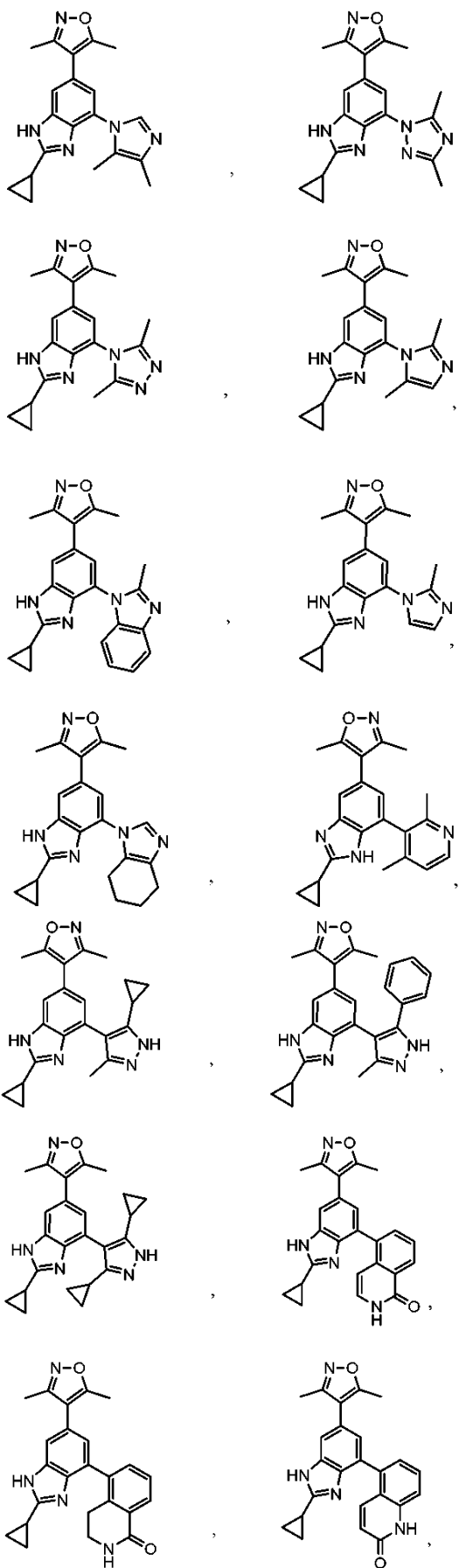


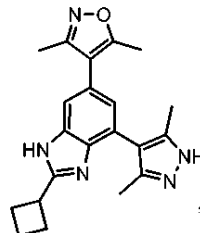
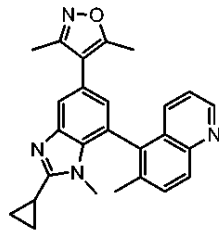
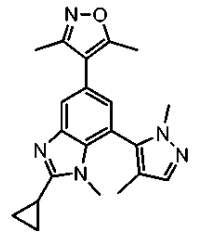
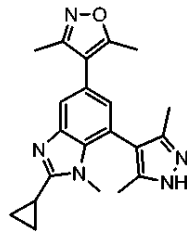
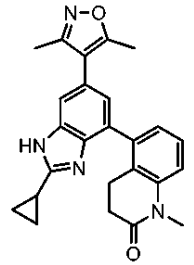
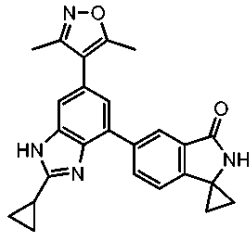
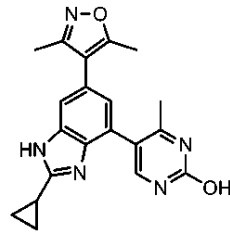
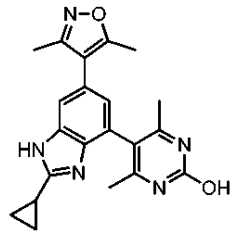


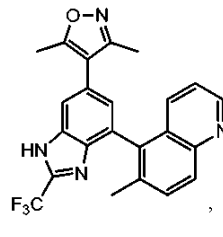
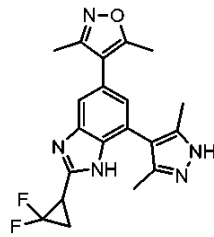
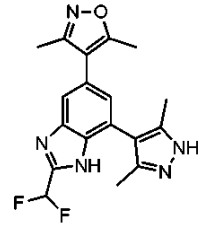
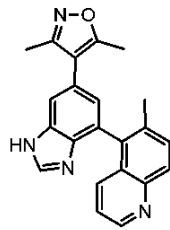
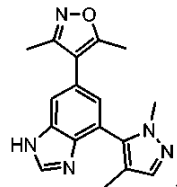
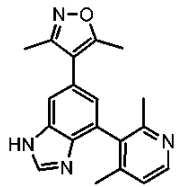
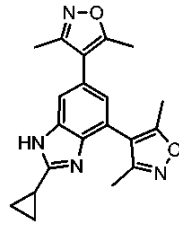
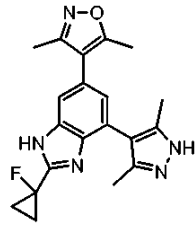


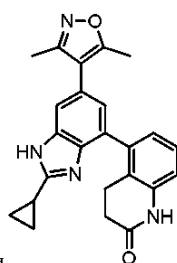
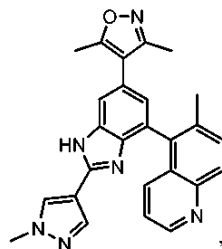
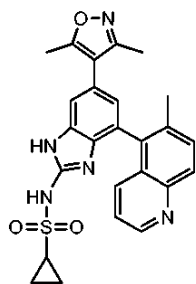
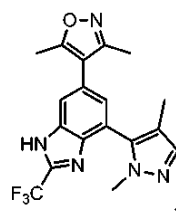
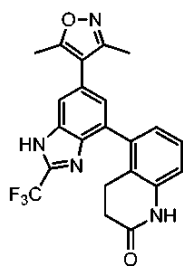






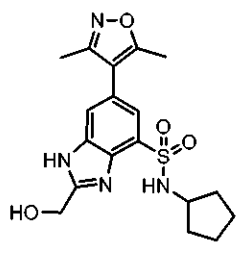
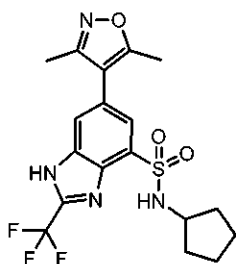




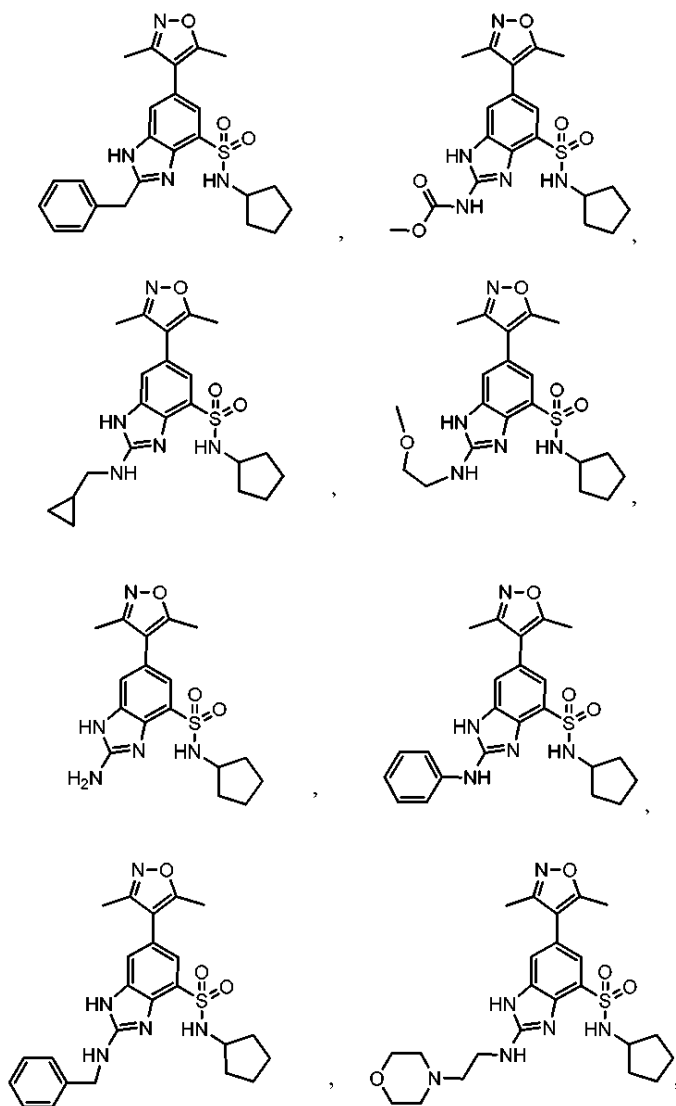


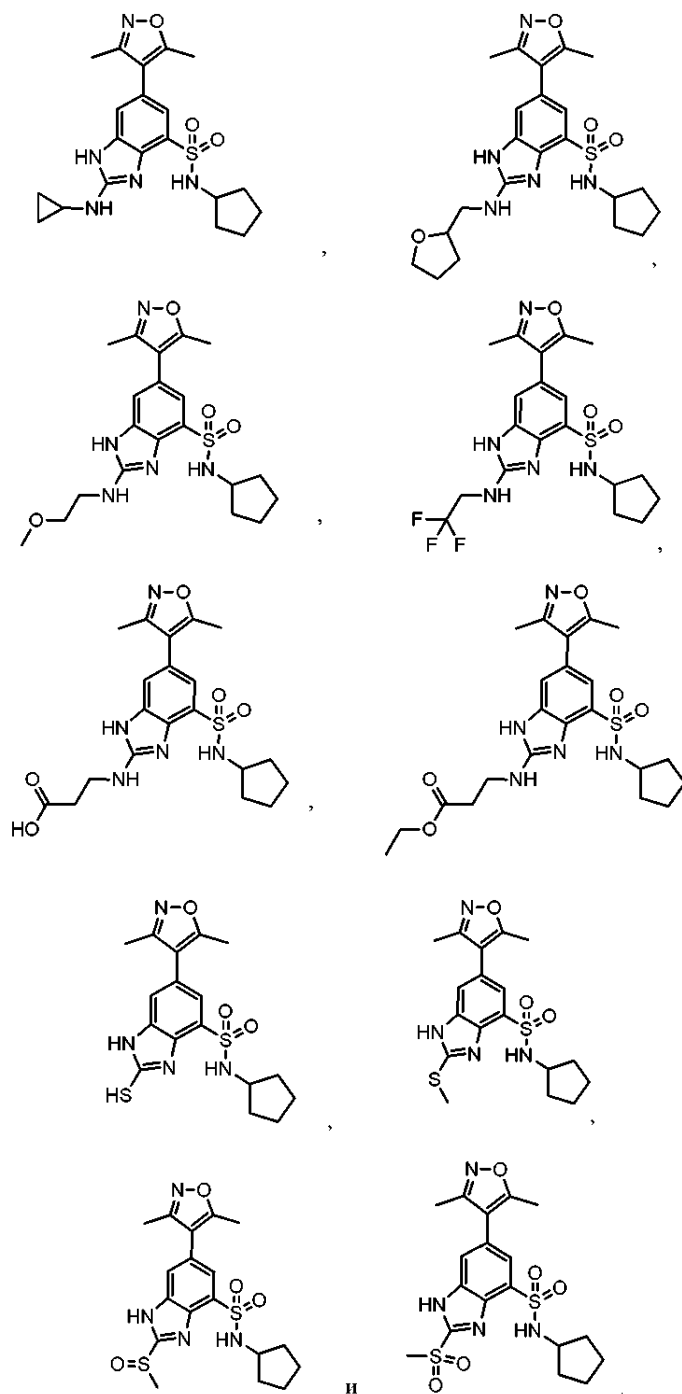
и

В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

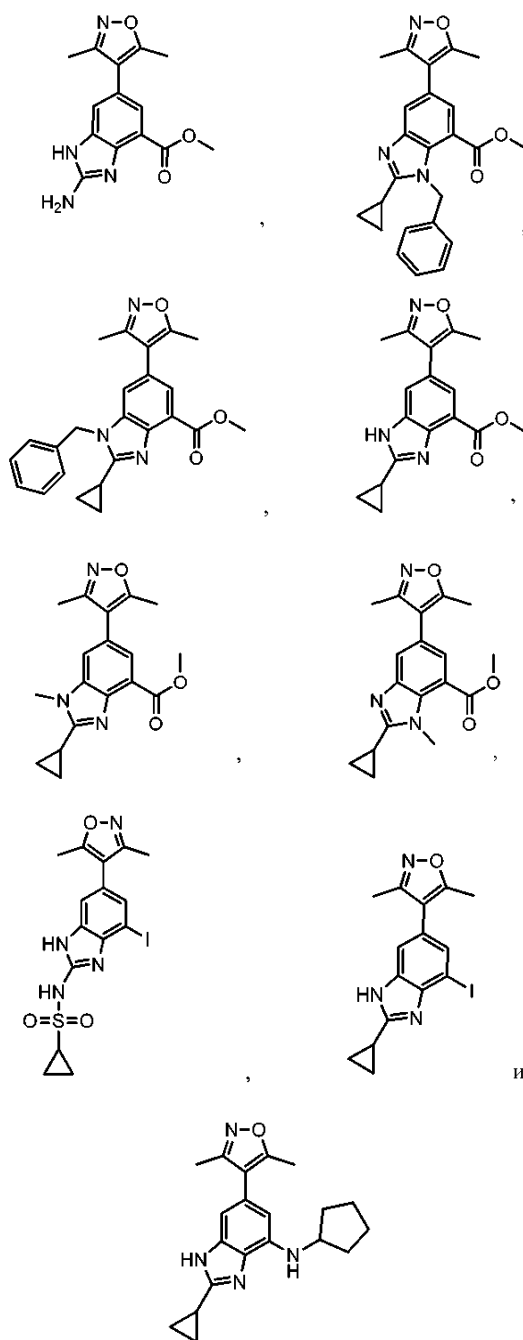








В другом аспекте предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В другом аспекте предложен способ лечения субъекта, имеющего заболевание или состояние, чувствительное к ингибированию бромодоменсодержащего белка, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах бромодоменсодержащий белок представляет собой BRD4.

В некоторых аспектах заболевание или состояние выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания, сердечно-сосудистого расстройства, почечного расстройства, вирусной инфекции и ожирения. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, атеросклероза, псориаза, системной красной волчанки, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, астмы, хронической обструкции дыхательных путей, пневмонии, дерматита, алопеции, нефрита, васкулита, атеросклероза, болезни Альцгеймера, гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, диабета (в том числе диабета типа I) и острого отторжения трансплантированных органов. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой раковое заболевание, включающее гематологические формы

рака, лимфому, множественные миеломы, лейкемии, новообразование или опухоль (например, солидную опухоль). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой новообразование или раковое заболевание толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы (например, резистентный к кастрации рак предстательной железы), легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), поджелудочной железы, печени, почки, шейки матки, матки, желудка, яичника, молочной железы (например, базальный или базально-подобный рак молочной железы и рак молочной железы с тройным негативным фенотипом), кожи (например, меланомы), нервной системы (включая мозг, мозговые оболочки и центральную нервную систему, включая нейробластому, глиобластому, менингиому и медуллобластому). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой карциному. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатоклеточную карциному. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой лимфому Беркитта. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой множественную миелому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой срединную карциному NUT. В некоторых аспектах субъект представляет собой человека.

В некоторых аспектах соединение вводят внутривенно, внутримышечно, парентерально, назально или перорально. В одном аспекте соединение вводят перорально.

Также предложен способ ингибирования бромодомена, включающий приведение бромодомена в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

Также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, чувствительного к ингибированию бромодомена.

Также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Дополнительно предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения субъекта, имеющего заболевание или состояние, чувствительное к ингибированию бромодоменсодержащего белка. Также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения, описанном выше. Также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения субъекта, имеющего заболевание или состояние, чувствительное к ингибированию бромодоменсодержащего белка. Также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в способе лечения, описанном выше.

Также предложены наборы, которые включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном аспекте набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению соединений для лечения заболеваний или состояний, описанных выше.

Также предложены изделия, которые включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации емкость может представлять собой флакон, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц или внутривенный пакет.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показано ингибирование жизнеспособности 240 клеточных линий рака соединением 1020-18. Представлены относительные значения IC<sub>50</sub>.

На фиг. 2 показано ингибирование роста опухоли на модели ксенотрансплантата MM.1S соединением 1020-18.

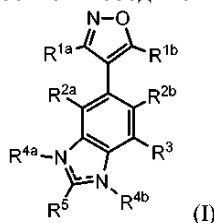
На фиг. 3 показано ингибирование роста опухоли на модели ксенотрансплантата DHL-10 соединением 1020-18.

На фиг. 4 показано ингибирование связывания суперэнхансера IgH белком BRD4.

### Подробное описание изобретения

В настоящем документе описаны соединения формулы (I), которые включают соединения формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), композиции и составы, содержащие такие соединения, и способы применения и получения таких соединений.

Один аспект настоящего описания относится к соединениям формулы (I)



где каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-5 группами  $R^{20}$ ;

каждый  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо представляет собой H или галоген;

$R^3$  представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

один из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  выбран из группы, состоящей из H и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 1-5 группами  $R^{20}$ , а другой отсутствует;

$R^5$  представляет собой

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino, амидо, амидино,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила,  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонила, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила, циано, гидроксид и  $C_{1-6}$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения формулы (I) (которые включают соединения любой из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), описанные ниже) могут независимо включать один или несколько следующих признаков. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте реализации, могут быть объединены с другими конкретными признаками для обеспечения дополнительных вариантов реализации.

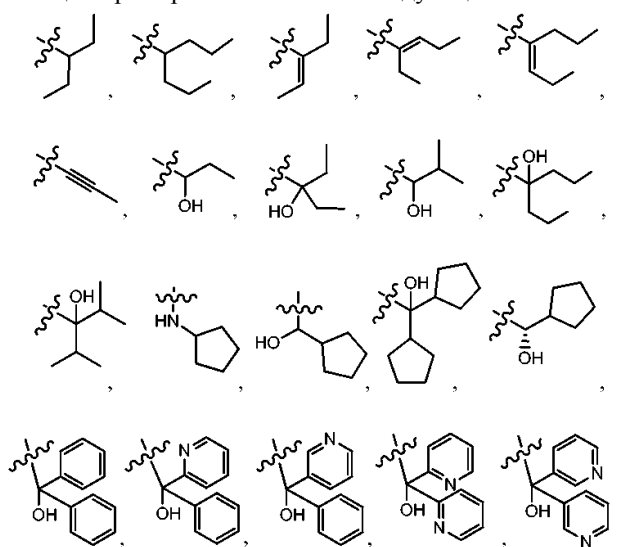
В некоторых соединениях каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, который, как определено в настоящем изобретении, включает алкил, алкинил и циклоалкил. В некоторых соединениях  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  являются разными, а в других соединениях  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  являются одинаковыми. В некоторых соединениях каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-5 группами  $R^{20}$ . В некоторых соединениях оба  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляют собой метил. В некоторых соединениях один из  $R^{1a}$  или  $R^{1b}$  представляет собой метил, и другой представляет собой метил, замещенный гидроксид. В некоторых соединениях оба  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляют собой метил, замещенный гидроксид. В некоторых соединениях один из  $R^{1a}$  или  $R^{1b}$  представляет собой метил, и другой представляет собой метил, замещенный амином. В некоторых соединениях оба  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляют собой метил, замещенный амином.

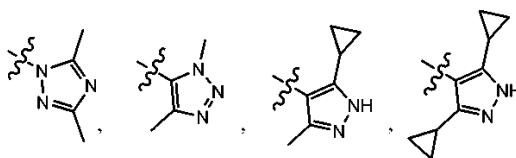
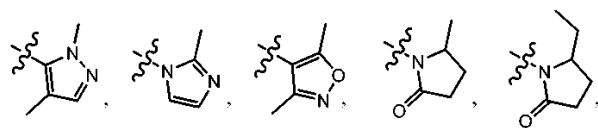
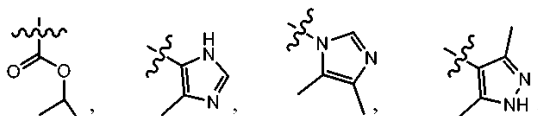
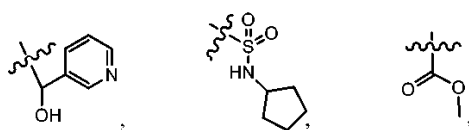
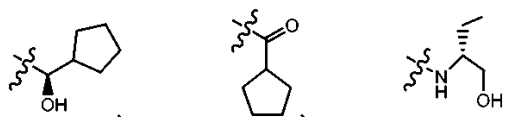
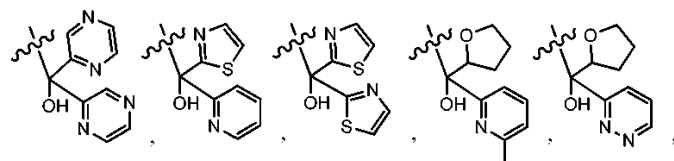
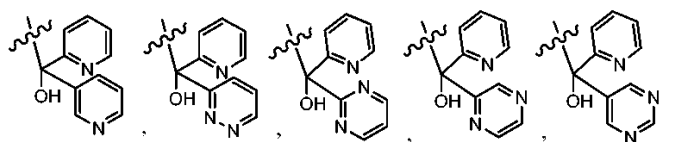
В некоторых соединениях оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой H. В некоторых соединениях оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой галоген. В некоторых соединениях один из  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой H, и другой представляет собой галоген. В некоторых соединениях галоген представляет собой -F или -Cl.

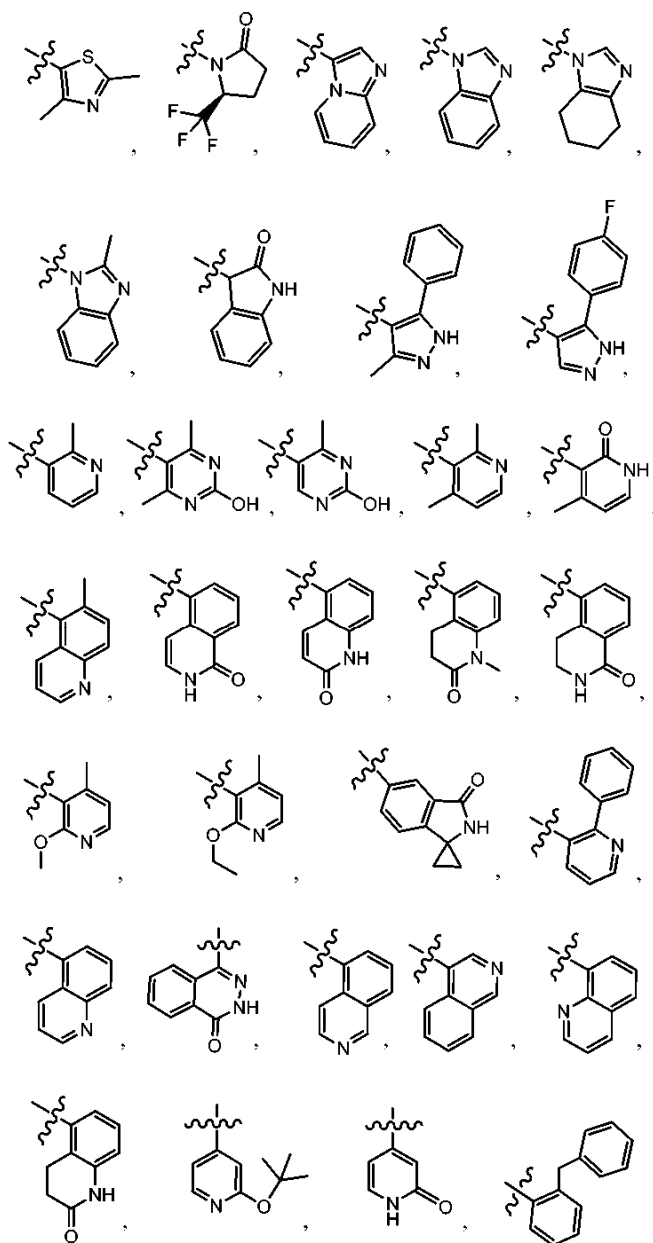
В некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или галоген. В некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  описаны выше. В некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ , где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет

собой  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{5-10}$ арил,  $C_{1-10}$ гетероалкил или  $C_{5-10}$ гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. Например, в некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ , где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой  $C_{5-10}$ арил или  $C_{5-10}$ гетероарил. В некоторых соединениях  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, амина,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ , где  $R^{20}$  описан выше. В некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{1-10}$ алкокси или  $C_{1-10}$ гетероалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. В некоторых соединениях гетероалкил представляет собой гетероциклоалкил. В других соединениях  $R^3$  представляет собой  $C_{6-20}$ арилалкил или  $C_{6-20}$ гетероарилалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. В других соединениях  $R^3$  представляет собой  $C_{5-10}$ арил,  $C_{6-20}$ арилалкил,  $C_{5-10}$ гетероарил или  $C_{6-20}$ гетероарилалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. В некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой амина, необязательно замещенный, как описано выше. Например, в некоторых соединениях  $R^3$  представляет собой  $-NH_2$  и в других соединениях  $R^3$  представляет собой  $-NR^yR^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют  $C_{1-10}$ гетероалкил или  $C_{5-10}$ гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше.

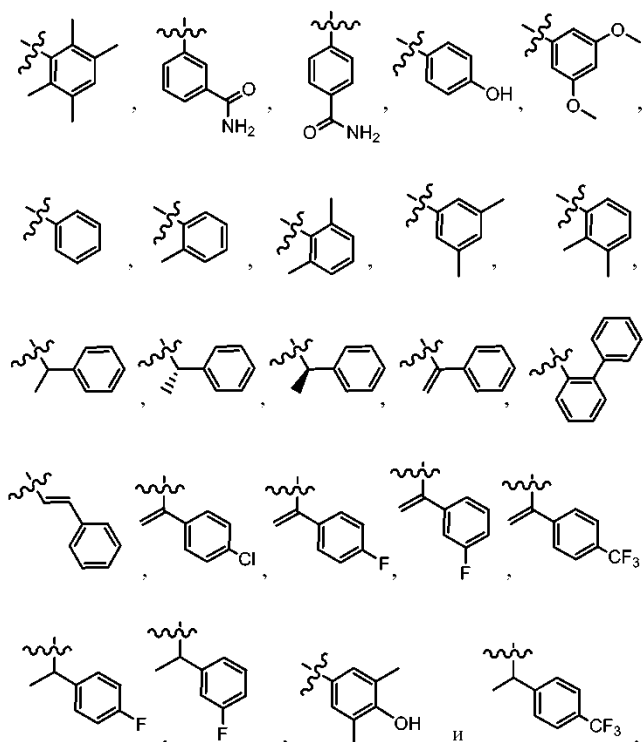
Другие неограничивающие примеры  $R^3$  включают следующие:









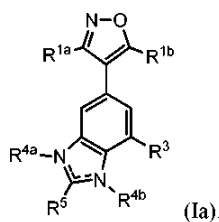


В некоторых соединениях один из  $R^{4a}$  или  $R^{4b}$  представляет собой H, а другой отсутствует, т.е. в некоторых соединениях  $R^{4a}$  представляет собой H, и  $R^{4b}$  отсутствует, и в других соединениях  $R^{4a}$  отсутствует и  $R^{4b}$  представляет собой H. В других соединениях один из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  представляет собой алкил и в других отсутствует, т.е. в некоторых соединениях  $R^{4a}$  представляет собой алкил и  $R^{4b}$  отсутствует, и в других соединениях  $R^{4a}$  отсутствует и  $R^{4b}$  представляет собой алкил. В некоторых соединениях алкил представляет собой метил.

В некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  описаны выше. В некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ , где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой  $C_{1-10}$ алкил или  $C_{5-10}$ арил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. Например, в некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-NHC(O)OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил. В некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-NHS(O)_2R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил или  $C_{5-10}$ арил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано выше. Например, в некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-NHS(O)_2R^a$ , где  $R^a$  представляет собой циклопропил. В некоторых соединениях  $R^5$  выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ , где  $R^{20}$  описан выше. В некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил, необязательно замещенный, как описано выше. В некоторых соединениях указанный  $C_{1-10}$  представляет собой  $C_{1-10}$ циклоалкил, например циклопропил. В других соединениях  $R^5$  представляет собой amino, необязательно замещенный, как описано выше. Например, в некоторых соединениях  $R^5$  представляет собой  $-NH_2$  и в других соединениях  $R^5$  представляет собой  $-NR^yR^z$ , где  $R^y$  представляет собой H и  $R^z$  представляет собой алкил, например циклопропил. В других соединениях  $R^5$  представляет собой алкокси, например метокси.

В некоторых соединениях  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^5$  необязательно замещены 1-5 (т.е. 1, 2, 3, 4 или 5) группами  $R^{20}$ , как описано выше. В некоторых соединениях  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^5$  необязательно замещены 1, 2 или 3 группами  $R^{20}$ . В некоторых соединениях каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси, amino, циано, галогена, галогеналкила, гетероалкила, гидроксид и сульфонила. В некоторых соединениях каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из арила, алкиларила, гетероарила и гетероалкиларила. В некоторых соединениях  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^5$  не замещены. В некоторых соединениях  $R^{20}$  не замещен.

Одна подгруппа соединений формулы (I) относится к соединениям формулы (Ia)



где каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-5 группами  $R^{20}$ ;

$R^3$  представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

один из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  выбран из группы, состоящей из H и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 1-5 группами  $R^{20}$ , а другой отсутствует;

$R^5$  представляет собой

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

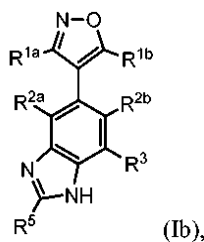
каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino, амидо, амидино,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила,  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонилата, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила, циано, гидроксид и  $C_{1-6}$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другая подгруппа соединений формулы (I) относится к соединениям формулы (Ib)



где каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный 1-5 группами  $R^{20}$ ;

каждый  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  независимо представляет собой H или галоген;

$R^3$  представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

$R^5$  представляет собой

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

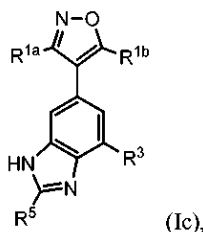
каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,

амидо, амидино, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила, C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонил-, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, циано, гидроксид и C<sub>1-6</sub>алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другая подгруппа соединений формулы (I) относится к соединениям формулы (Ic)



где каждый R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R<sup>20</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>.

R<sup>5</sup> представляет собой

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>;

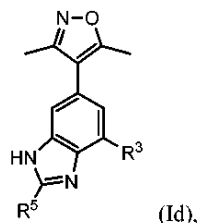
каждый R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>; и

каждый R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, состоящей из ацила, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, амидо, амидино, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила, C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонил-, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, циано, гидроксид и C<sub>1-6</sub>алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другая подгруппа соединений формулы (I) относится к соединениям формулы (Id)



где R<sup>3</sup> представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>6-20</sub>арилалкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>6-20</sub>гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>;

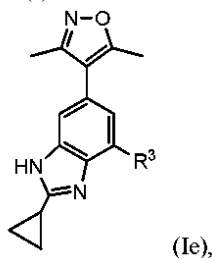
каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino, амидо, амидино,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила,  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфинила, сульфоновой кислоты, сульфонила, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила, циано, гидрокси и  $C_{1-6}$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другая подгруппа соединений формулы (I) относится к соединениям формулы (Ie)



где  $R^3$  представляет собой

бороновую кислоту или галоген; или

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  или  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; или

выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ;

каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами  $R^{20}$ ; и

каждый  $R^{20}$  независимо выбран из группы, состоящей из ацила,  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{1-10}$ алкокси, amino, амидо, амидино,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена,  $C_{1-10}$ галогеналкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила,  $C_{6-20}$ гетероарилалкила, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, сульфинила, сульфоновой кислоты, сульфонила, тиоцианата, тиола и тиона;

где указанные группы  $C_{1-10}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила,  $C_{6-20}$ арилалкила,  $C_{1-10}$ гетероалкила,  $C_{5-10}$ гетероарила и  $C_{6-20}$ гетероарилалкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{5-10}$ арила, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила, циано, гидрокси и  $C_{1-6}$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, как и обычно понимаемое средним специалистом в данной области. Следует отметить, что в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, и ссылка на "анализ" включает ссылку на один или несколько анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее.

Тире в начале или в конце химической группы является вопросом удобства; химические группы могут быть изображены имеющими или не имеющими одно или более тире, не теряя свое обычное значение. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает на точку присоединения группы. Пунктирная линия указывает на необязательную связь. Если это не требуется химически или структурно, направленность не указана или не подразумевается порядком, в котором написана химическая группа. Например, группа  $-SO_2CH_2-$  эквивалентна  $-CH_2SO_2-$ , и обе могут быть соединены в любом направлении. Префикс " $C_{n-v}$ " указывает, что следующая группа имеет от и до  $v$  атомов углерода, один или более из которых в конкретных группах (например, гетероалкиле, гетероариле, гетероарилалкиле и т.д.), могут быть замещены одним или более гетероатомами или гетероатомными группами. Например, " $C_{1-6}$ алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Кроме того, могут быть использованы или не использованы конкретные альтернативные общеупотребимые химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная "алкильная" группа, двухвалентная "арильная" группа и т.д., также могут упоминаться как "алкиленовая" группа или "алкиленильная" группа, "ариленовая" группа или "ариленильная" группа соответственно.

"Алкил" относится к любой группе алифатических углеводородов, т.е. любой линейной, разветв-

ленной или спиро-неароматической углеводородной группе или изомеру или их комбинации. Согласно настоящему описанию термин "алкил" включает термины, используемые в данной области техники для описания насыщенных и ненасыщенных алифатических углеводородных групп с одним или более местами присоединения, включая алкенил (алифатическая группа, содержащая по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь), алкилен (двухвалентная алифатическая группа), алкинил (алифатическая группа, содержащая по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь), циклоалкил (циклическая алифатическая группа), алкилциклоалкил (линейная или разветвленная алифатическая группа, присоединенная к циклической алифатической группе) и подобные. Алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил) и циклопропины, такие как циклопропан-1-ил и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изобутил), 2-метилпропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил; бутены (например, (E)-бут-2-ен, (Z)-бут-2-ен); пентилы, пентены, гексилы, гексены, октилы, децилы, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метилциклогексил, спиро[2.4]гептил и т.п. Алкильная группа содержит от 1 до примерно 10 атомов углерода, например от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкил является моновалентной, линейной или разветвленной, насыщенной алифатической углеводородной группой, содержащей от 1 до примерно 10 атомов углерода, например от 1 до 6 атомов углерода.

"Алкенил" представляет собой подгруппу "алкила" и относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до примерно 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода, и содержащей по меньшей мере один участок ненасыщенного винила ( $>C=C<$ ). Алкенильные группы включают этенил, пропенил, 1,3-бутадиенил и т.п. Алкинил может содержать от 2 до примерно 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода.

"Алкинил" представляет собой подгруппу "алкила" и относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Также предполагается, что термин "алкинил" включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

"Алкокси" относится к группе -O- алкил, где алкильная группа может быть необязательно замещена. Алкокси в качестве примеров включают метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси и n-пентокси.

"Ацил" относится к группе  $-C(=O)R$ , где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, ариалалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероарилалкил, как определено в настоящем описании, каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензоилкарбонил и т.п.

"Амидо" относится как к группе  $-C(=O)NR^yR^z$ , так и группе "Н-амидо", которая относится к группе  $-NR^yC(=O)R^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, гетероалкила, гетероарила (каждый из которых может быть необязательно замещен), и где  $R^y$  и  $R^z$  необязательно соединены совместно с атомом азота или углерода, связанным с ними, с образованием необязательно замещенного гетероциклоалкила.

"Амино" относится к группе  $-NR^yR^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, гетероалкила, гетероарила (каждый из которых может быть необязательно замещен), и где  $R^y$  и  $R^z$  необязательно соединены совместно с атомом азота, связанным с ними, с образованием гетероциклоалкила или гетероарила (каждый из которых может быть необязательно замещен).

"Амидино" относится к группе  $-C(=NR^x)NR^yR^z$ , где  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, гетероалкила, гетероарила (каждый из которых может быть необязательно замещен), и где  $R^y$  и  $R^z$  необязательно соединены совместно с атомом азота, связанным с ними, с образованием гетероциклоалкила или гетероарила (каждый из которых может быть необязательно замещен).

"Арил" относится к группе с одним или более ароматическими кольцами. Это может быть одиночное ароматическое кольцо или множественные ароматические кольца, конденсированные вместе, связанные ковалентно или связанные через один или несколько фрагментов, таких как метилен или этилен. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из аценафтилена, антрацена, азулена, бензола, бифенила, хризена, циклопентадиенильного аниона, дифенилметила, флуорантена, флуорена, индана, индена, нафталина, перилена, фенантрена, пирена, трифенилена и подобных. Арильная группа содержит от 5 до примерно 20 атомов углерода, например от 5 до 20 атомов углерода, например от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой одиночное ароматическое кольцо или множественные конденсированные ароматические кольца.

"Арилалкил" (также "аралкил") относится к группе арила, присоединенной к группе алкила. Арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, толил, диметилфенил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, фенилвинил, дифенилметил и т.п. Например, "арилалкил" может быть присоединен к остальной части соединения формулы (I) через арильную группу. В

качестве альтернативы, "арилалкил" может быть присоединен к остальной части соединения формулы (I) через алкильную группу. Там, где предполагаются конкретные алкильные фрагменты, могут быть использованы номенклатуры арилалканила, арилалкенила и/или арилалкинила. Арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода, например, алкильная часть арилалкильной группы может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода, и арильная часть арилалкильной группы может содержать от 5 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых случаях арилалкильная группа содержит от 6 до примерно 20 атомов углерода, например, алкильная группа может содержать от 1 до примерно 10 атомов углерода, и арильная группа может содержать от 5 до примерно 10 атомов углерода.

"Арилокси" относится к группе -O-арил, включающей в качестве примеров фенокси и нафтокси.

"Азидо" относится к группе -N<sub>3</sub>.

"Бороновая кислота" относится к группе -B(OH)<sub>2</sub>.

"Сложный эфир бороновой кислоты" относится к производному, являющемуся сложным эфиром бороновой кислоты. Подходящие производные сложного эфира бороновой кислоты включают те, что указаны в формуле -B(OR)<sub>2</sub>, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. Например, сложный эфир бороновой кислоты может быть пинаколовым эфиром или катехоловым эфиром.

"Карбамоил" относится к группе -C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> определены как "амино" выше.

"Карбонил" относится к двухвалентной группе -C(O)-, которая представляет собой эквивалент -C(=O)-.

"Карбоксил" или "карбоксил" относится к -COOH или их солям.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или "сложный карбокси-эфир" относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. В одном варианте реализации R представляет собой алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен.

"Циано" или "карбонитрил" относится к группе -CN.

"Циклоалкил" представляет собой подгруппу "алкила" и относится к насыщенной или частично насыщенной циклической группе, содержащей от 3 до примерно 10 атомов углерода, и не содержащей кольцевых гетероатомов, и имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Для систем из нескольких колец, содержащих ароматические и неароматические кольца, которые не содержат кольцевых гетероатомов, термин "циклоалкил" применим, когда местом присоединения является неароматический атом углерода (например, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-5-ил). Термин "циклоалкил" включает группы циклоалкенила. Примеры циклоалкильных групп включают, например, адамантильную, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклооктильную и циклогексенильную.

"Гуанидино" относится к группе -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

"Галогеналкил" относится к заместителям алкильных групп, содержащим от 1 до 5 или, в некоторых вариантах реализации, с 1 до 3 групп галогена, например, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Br, -CFClBr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> и т.п., и дополнительно включают такие алкильные группы, как перфторалкильная, в которой все атомы водорода замещены атомами фтора.

"Галогенарил" относится к арильным группам, содержащим один или более галоген или галогенный заместитель. Например, галогенарильные группы включают фенильные группы, в которых от 1 до 5 атомов водорода замещены галогеном. Галогенарильные группы включают, например, фторфенил, дифторфенил, трифторфенил, хлорфенил, хлорфторфенил и т.п.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомами или гетероатомными группами. Например, гетероалкил может включать 1, 2 или 3 гетероатомных групп, например 1 гетероатомную группу. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, N, P, O, S и т.д. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -P(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- и им подобные, где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или циклогетероалкил. Термин "гетероалкил" включает гетероциклоалкил (циклическую гетероалкильную группу), алкилгетероциклоалкил (линейную или разветвленную алифатической группу, присоединенную к циклической гетероалкильной группе) и им подобные. Гетероалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -NRCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NRCH<sub>3</sub> и им подобные, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. Гетероалкильная группа содержит от 1 до примерно 10 атомов углерода и гетероатомов, например от 1 до 6 атомов углерода и гетероатомов.

"Гетероарил" относится к арильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомами, как определено выше. Например, гетероарил может включать 1, 2 или 3 гетероатомных группы, например 1 гетероатомную группу. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из акридина, бензимидазола, бензотиофена, бензофурана, бензоксазола, бензотиазола, карба-

зола, карболина, циннолина, фурана, имидазола, имидазопиридина, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиadiaзола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и им подобных. Гетероарильная группа содержит от 5 до примерно 20 атомов углерода и гетероатомов в кольце или кольцах, например от 5 до 20 атомов углерода и гетероатомов, например от 5 до 10 атомов углерода и гетероатомов.

"Гетероарилалкил" относится к арилалкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомами, как определено выше. Например, гетероарилалкил может включать 1, 2 или 3 гетероатомных группы. Гетероарилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из гетероарильных групп с алкильными заместителями (например, метилпиридина, диметилизоксазола и т.д.), гидроренированных гетероарильных групп (дигидрохинолинов, например 3,4-дигидрохинолинов, дигидроизохинолинов, например 1,2-дигидроизохинолина, дигидроимидазола, тетрагидроимидазола и т.д.), индолина, изоиндолина, изоиндолонов (например, изоиндолин-1-она), дигидрофталазина, хинолинона, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она, ди(пиридин-2-ил)метила, ди(пиридин-3-ил)метила, ди(пиридин-4-ил)метила и им подобных. Гетероалкильная группа содержит от 6 до примерно 30 атомов углерода и гетероатомов, например, от 1 до 20 атомов углерода и гетероатомов.

"Гетероциклоалкил" представляет собой подгруппу "гетероалкила" и относится к насыщенной или ненасыщенной циклоалкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомами. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, N, P, O, S и т.д. Гетероциклоалкильная группа может также содержать заряженный гетероатом или группу, например, кватернизованную группу аммония, такую как  $-N^+(R)_2-$ , в которой R представляет собой алкил, например, метил, этил и т.д. Гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, являющиеся производными эпоксида, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, дигидропиридина, тетрагидропиридина, хинуклидина, N-бромпиirroлидина, N-бромпиперидина, N-хлорпиirroлидина, N-хлорпиперидина, N,N-диалкилпиirroлидиния, такого как N,N-диметилпиirroлидиния, N,N-диалкилпиперидиния, такого как N,N-диметилпиперидиния и т.п. Гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 10 атомов углерода и гетероатомов в кольце или кольцах. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил включает 1, 2 или 3 гетероатомных группы.

"Гидразино" относится к группе  $-NHNH_2$ .

"Гидроксил" или "гидроксил" относится к группе  $-OH$ .

"Имино" относятся к группе  $-C(=NR)-$ , где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен.

"Нитро" относится к группе  $-NO_2$ .

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти либо не произойти, и что настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда не происходит.

"Оксид" относится к продуктам, полученным из окисления одного или более гетероатомов. Примеры включают N-оксиды, сульфоксиды и сульфоны.

"Оксо" относится к кислороду с двойной связью ( $=O$ ). В соединениях, где оксо-группа связана с  $sp^2$  атомом азота, N-оксид указан.

"Рацематы" относятся к смеси энантиомеров.

"Стереизомер" или "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые отличаются по хиральности одного или более стереоцентров. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Соединения могут существовать в стереоизомерных формах, если они обладают одним или несколькими центрами асимметрии или двойной связью с асимметричным заместителем и, таким образом, могут быть получены в форме отдельных стереоизомеров или в форме смесей. Если не указано иное, настоящее описание включает как отдельные стереоизомеры, так и смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области (см., например, главу 4 *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

"Замещенный" (как, например, "замещенный алкил") относится к группе, где один или несколько атомов водорода были независимо замещены одним или несколькими заместителями, включая, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, аминоксид, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидроксил, гидразино, гидроксил, имино, оксо, нитро, сульфенил, сульфоновую кислоту, сульфонила, тиоцианат, тиол, тион или их сочетаниями. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, которые получают путем определения заместителей дополнительными заместителями, прибавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который в свою очередь замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно за-

мещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предназначены для включения в данное изобретение. Если не указано иное, то максимальное количество серийных замен в описанных здесь соединениях равно трем. Например, серийные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются -замещенным арилом-(замещенным арилом)-замещенным арилом. Например, в некоторых вариантах реализации, когда группа, описанная выше как "возможно замещенная", замещена, такой заместитель в свою очередь не замещен. Аналогичным образом, следует понимать, что приведенные выше определения не предполагают включения недопустимых паттернов замещения (например, метил, замещенный 5 группами фтора или гетероарила, имеющими два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые паттерны замещения хорошо известны специалисту в данной области. При использовании для изменения химической группы, термин "замещенный" может описывать другие химические группы, определенные в настоящем изобретении. Например, термин "замещенный арил" включает, но не ограничивается "арилалкилом". В целом, замещенные группы содержат от 1 до 5 заместителей, от 1 до 3 заместителей, от 1 или 2 заместителей или 1 заместитель. В качестве альтернативы, указанные необязательно замещенные группы согласно настоящему изобретению могут быть не замещены.

"Сульфонил" относится к двухвалентной группе  $-S(O)_2-$ .

"Таутомер" относится к альтернативным формам соединения, которые отличаются положением протона, например, енольный-кето и имин-енаминовый таутомеры, или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащие атом кольца, присоединенный к фрагменту кольца  $-NH-$  и фрагменту кольца  $=N-$ , такие как пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы.

"Тиоцианат" относится к группе  $-SCN$ .

"Тиол" относится к группе  $-SH$ .

"Тион" относится к группе тиокетона ( $=S$ ).

"Фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые применяются для приготовления фармацевтической композиции, т.е. подходящие для фармацевтического применения у животных или человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой, и которая обладает (или может быть преобразована в форму, которая обладает) необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и им подобные, и соли, образованные, когда кислотный протон, имеющийся в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо образует координационную связь с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, *N*-метилглюкамин и подобные. Также в настоящее определение включены соли аммония и замещенные или кватернизованные соли аммония. Примерные неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей можно найти в S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на с. 732, табл. 38-5, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Также могут быть использованы следующие аббревиатуры:

AcOH: уксусная кислота; *n*BuLi: *n*-бутиллитий; CC: колоночная хроматография;  $CS_2CO_3$ : карбонат цезия;  $CH_2Cl_2$  или ДХМ: дихлорметан;  $CH_3MgI$ : йодид метилмагния;  $CuCl_2$ : хлорид меди; DAST: (диэтиламино)серы трифторид; DEAD: диэтилазодикарбоксилат; DIBAL: диизобутилалюминия гидрид; DIPEA: диизопропилэтиламин; DMF: диметилформамид; DMSO: диметилсульфоксид;  $Et_3N$ : триэтиламин; EtOAc: этилацетат; EtOH: этанол; г: грамм; ч: час;  $H_2$ : водород; HBr: бромоводород; HCl: хлороводород;  $H_2O$ : вода;  $H_2O_2$ : пероксид водорода; ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография; KCN: цианид калия; LHMDS: гексаметилдисилазид лития;  $LiAlH_4$ : алюмогидрид лития; LiOH: гидроксид лития; М: молярн.; MeCN: ацетонитрил; MeI: метилиодид; MeOH: метанол;  $MgSO_4$ : сульфат магния;  $MgCO_3$ : карбонат магния; мг: миллиграмм; MsCl: месилхлорид; ммоль: миллимоль; мл: миллилитр; гидросульфит натрия; *m*CPBA: мета-хлопероксибензойная кислота; н.: нормальность;  $N_2$ : азот;  $Na_2CO_3$ : карбонат натрия;  $NaHCO_3$ : бикарбонат натрия;  $NaNO_2$ : нитрит натрия; NaOH: гидроксид натрия;  $Na_2S_2O_3$ : бисульфат натрия;  $Na_2SO_4$ : сульфат натрия; NBS: *N*-бромсукцинимид;  $NH_4Cl$ : хлорид аммония;  $NH_4OAc$ : ацетат аммония; ЯМР: ядерный магнитный резонанс; Pd/C: палладий на углероде; PPh<sub>3</sub>: трифенилфосфин; *i*PrOH: изопропиловый спирт; RT: комнатная температура;  $SOCl_2$ : тионилхлорид; ТГФ: тетрагидрофуран; ТСХ: тонкослойная хроматография; мкл: микролитр.

Следует понимать, что можно применять комбинации химических групп, и они будут понятны спе-



циалистам в данной области. Например, группа "гидроксиалкил" будет относиться к гидроксильной группе, прикрепленной к алкильной группе. Может быть легко предусмотрено большое количество таких комбинаций.

Также предложены соединения, в которых от 1 до  $n$  атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть замещены атомом дейтерия или D, в которых  $n$  представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия является нерадиоактивным изотопом атома водорода. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут подходить для увеличения периода полураспада соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области, например с применением исходных веществ, в которых один или несколько атомов водорода были заменены дейтерием.

Соединения данной формулы, описанные в настоящем документе, охватывают раскрытое соединение и все его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, пролекарства, сольваты и их дейтерированные формы, если не указано иное.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения, описанного в настоящем изобретении, которое может быть эффективным для достижения требуемого биологического или медицинского ответа. Данные термины включают количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения заболевания, является достаточным для оказания такого лечения в отношении заболевания. Эффективное количество будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.д. субъекта, подлежащего лечению.

"Субъект" и "субъекты" относятся к человеку, домашним животным (например, собакам и кошкам), сельскохозяйственным животным (например, крупному рогатому скоту, лошадям, овцам, козам и свиньям), лабораторным животным (например, мышам, крысам, хомякам, морским свинкам, свиньям, кроликам, собакам и обезьянам) и им подобным.

"Лечение" заболевания включает следующее: (1) предотвращение или снижение риска развития заболевания, т.е. обеспечение отсутствия развития клинических симптомов заболевания у субъекта, который может подвергаться или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания, (2) ингибирование заболевания, т.е. прекращение или сокращение развития заболевания или его клинических симптомов, и (3) облегчения заболевания, т.е. обеспечение регрессии заболевания или его клинических симптомов.

В некоторых аспектах заболевание или состояние выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания, сердечно-сосудистого расстройства, почечного расстройства, вирусной инфекции или ожирения. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, атеросклероза, псориаза, системной красной волчанки, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, астмы, хронической обструкции дыхательных путей, пневмонии, дерматита, алопеции, нефрита, васкулита, атеросклероза, болезни Альцгеймера, гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, диабета (в том числе диабета типа I) и острого отторжения трансплантированных органов. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой раковое заболевание, включающее гематологические формы рака, лимфому, множественные миеломы, лейкемии, новообразование, раковое заболевание или опухоль (например, солидную опухоль). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой новообразование, раковое заболевание или опухоль толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы (например, резистентный к кастрации рак предстательной железы), легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), поджелудочной железы, печени, почки, шейки матки, матки, желудка, яичника, молочной железы (например, базальный или базально-подобный рак молочной железы и рак молочной железы с тройным негативным фенотипом), кожи (например, меланомы), нервной системы (включая мозг, мозговые оболочки и центральную нервную систему, включая нейроblastому, глиобластому, менингиому и медуллобластому). В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой карциному. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой гепатоклеточную карциному. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой лимфому Беркитта. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой множественную миелому. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых аспектах заболевание или состояние представляет собой срединную карциному NUT. В некоторых аспектах субъект представляет собой человека.

Фармацевтические композиции можно вводить одной или несколькими дозами любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих сходные свойства, например, как описано в патентах и патентных заявках, включенных посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и

трансдермальный пути, посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривенно, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде ингаляций или через пропитанные или покрытые устройства, такие как стент, например, или помещаемый в артерию цилиндрический полимер.

В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально. Пероральное введение можно осуществлять, например, с помощью капсул или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При приготовлении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или помещают в носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другой емкости. В случае, когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может находиться в форме твердого, полутвердого или жидкого материала (как описано выше), который действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в форме твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, не более 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с применением процедур, известных в данной области. Системы доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы с полимерной матрицей, содержащей лекарственное средство. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США № 3845770; 4326525; 4902514 и 5616345. В другом составе для применения в способах согласно настоящему изобретению применяют устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для непрерывной или периодической инфузии соединений согласно настоящему изобретению в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области. См., например, патенты США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть выполнены для непрерывной, периодической доставки фармацевтических агентов или доставки по необходимости.

В некоторых вариантах реализации композиции могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, которые подходят в качестве разовых доз для субъектов человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного вещества, рассчитанное на получение необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом (например, таблетки, капсулы, ампулы). Соединения в целом вводят в фармацевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации для перорального введения каждая единичная лекарственная форма содержит от примерно 10 до примерно 1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, например от примерно 50 до примерно 500 мг, например примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг или примерно 300 мг. В других вариантах реализации для парентерального введения каждая лекарственная форма содержит от 0,1 до 700 мг соединения, описанного в настоящем документе. Следует понимать, однако, что количество фактически вводимого соединения обычно определяет врач в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу тела и реакцию конкретного субъекта, а также тяжесть симптомов субъекта.

В конкретных вариантах реализации уровни дозировок могут составлять от 0,1 до 100 мг на 1 кг массы тела в день, например от примерно 1 до примерно 50 мг на 1 кг, например от примерно 5 до примерно 30 мг на 1 кг. Такие уровни дозировок в некоторых случаях могут подходить для лечения вышеуказанных состояний. В других вариантах реализации уровни дозировок могут составлять от примерно 10 до примерно 2000 мг для субъекта в день. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с наполнителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина и конкретного способа введения. Единичные лекарственные формы могут содержать от 1 до 500 мг активного ингредиента.

Частота дозировки также может изменяться в зависимости от используемого соединения и конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению. В некоторых вариантах реализации, например, для лечения аутоиммунного и/или воспалительного заболевания, применяют режим дозирования 4 раза в день или менее. В некоторых вариантах реализации применяют режим дозирования 1 или 2 раза в день. Тем не менее, следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, способ введения и скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, подвергаемого лечению.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В случаях, когда, ссылаясь на данные композиции до придания им лекарственной формы, их обозначают как гомогенные, активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, могут быть покрыты или приготовлены иным образом, чтобы получить лекарственную форму, которая обеспечивает преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых условий в желудке. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный и внешний дозированный компонент, причем последний содержится в виде оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту попадать в двенадцатиперстную кишку неповрежденным или отсрочить его высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять разнообразные материалы, включая ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Предложены наборы, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и подходящую упаковку. В одном варианте реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В одном аспекте набор содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению соединений для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Предложены изделия, которые включают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в подходящей емкости. Емкость может представлять собой виалу, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц и внутривенный пакет.

Соединения формулы (I) могут быть объединены или введены с одним или более дополнительными противораковыми или противовоспалительными агентами. Например, соединения формулы (I) могут быть введены одновременно с одним или более дополнительными противораковыми или противовоспалительными агентами, или могут быть введены последовательно (до или после) одного или более дополнительных противораковых или противовоспалительных агентов.

Последовательное введение или вводимые последовательно означает, что ингибиторы, соединения или лекарственные средства вводят с разницей во времени в несколько секунд, несколько минут, часов, дней или недель. Соединения можно вводить с разницей во времени до 30 с, до 15 мин, до 30, до 60 мин, или 1 дня, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, или 2 недель, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель. При последовательном введении соединения или лекарственные средства можно вводить в одном или более введениях, и соединения или лекарственные средства могут содержаться в отдельных композициях или лекарственных формах, которые могут содержаться в одной или различных упаковках или упаковках.

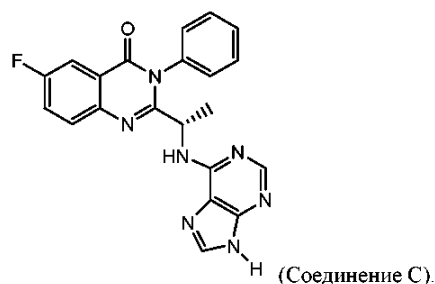
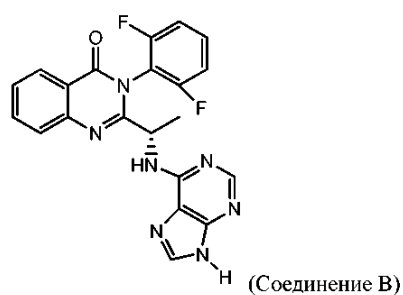
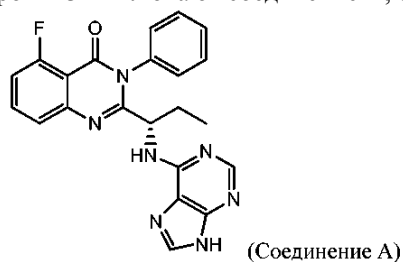
Последовательное введение или вводимые последовательно означает, что ингибиторы, соединения или лекарственные средства вводят с разницей во времени не более чем в несколько минут или секунд. Соединения вводят с разницей во времени не более примерно 15 мин, примерно 10 мин, примерно 5 мин или примерно 1 мин. При одновременном введении ингибиторы, соединения или лекарственные средства могут находиться в отдельных композициях или лекарственных формах, или одной и той же композиции или лекарственной форме.

В некоторых аспектах соединения формулы (I) могут быть объединены с дополнительными противораковыми или противовоспалительными агентами в единой лекарственной форме (например, для перорального введения). В других аспектах соединения формулы (I) или указанные один или более дополнительные противораковые или противовоспалительные агенты могут находиться в отдельных лекарственных формах.

Подходящие противораковые или противовоспалительные агенты включают, без ограничения, следующие. Для лечения различных видов рака применяют и разрабатывают различные ингибиторы киназы. Например, при раке человека наблюдают активацию фосфатидилинозитол 3-киназного (PI3K) пути, и агенты, ингибирующие PI3K, исследуют или разрабатывают в качестве потенциальных противораковых лекарственных средств и для применения в противораковой терапии. Дополнительные ингибиторы кина-

зы включают ингибиторы тирозинкиназы селезенки (Syk) и Янус-киназы (JAK). Другие агенты, ингибирующие родственные пути, также представляют интерес в качестве противораковых или противовоспалительных агентов, включая агенты, ингибирующие Ras/Raf/MEK/ERK пути и PDK/PTEH/Okt/mTOR пути. Как описано в настоящем документе, такие ингибиторы включают агенты, которые ингибируют все целевые подклассы (например, PI3K альфа, бета, дельта и гамма), агенты, которые ингибируют в первую очередь один подкласс, и агенты, которые ингибируют подмножество всех подклассов. Соединения формулы (I) также могут быть объединены или введены совместно с одним или более дополнительными противораковыми или противовоспалительными агентами, включая ингибиторы или антагонисты лизилоксидазы 2 (LOXL2) и ингибиторы или антагонисты рецептора аденозина A2B.

Дополнительные примеры ингибиторов киназы включают ингибиторы PI3K, ингибиторы Syk и ингибиторы JAK. Примеры ингибиторов PI3K включают соединение А, соединение В и соединение С:

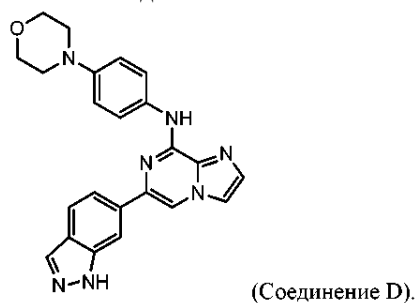


Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают L147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнин, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиб, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114 и ZSTK474.

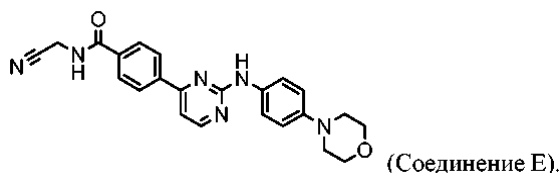
Ингибиторы mTOR включают OSI-027, AZD2014 и CC-223.

Ингибиторы АКТ включают МК-2206, GDC-0068 и GSK795.

Примеры ингибиторов Syk включают соединение D:



Дополнительные ингибиторы Syk включают R788 (фостаматиниб), R-406 (таматиниб) и PRT062607. Примеры ингибиторов JAK включают соединение E:



Соединение E описано в патенте США № 8486941.

Дополнительные ингибиторы JAK включают руксолитиниб (INCB018424), федратиниб (SAR302503, TG101348), тофацитиниб, барицитиниб, леставртиниб, пакритиниб (SB1518), XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 HNS018.

В других аспектах соединения формулы (I) также могут быть объединены или введены совместно с одним или более ингибиторами или модуляторами (например, антагонистами) LOXL2, ингибиторами или модуляторами рецептора аденозина A2B или ингибиторами или модуляторами MMP-9.

В других аспектах соединение формулы (I) может быть объединено или введено совместно с одним или более агентами, которые активируют или реактивируют скрытый вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Например, соединения формулы (I) могут быть объединены или введены совместно с ингибитором гистондеацетилазы (HDAC) или активатором протеинкиназы C (PKC). Например, соединения формулы (I) могут быть объединены с ромидепсином или панобиноставом.

Соединения формулы (I) также могут быть объединены или введены совместно с одним или более антиандрогенными агентами (например, бикалутамид, флутамид, мегестрол и нилутамид).

Соединения формулы (I) также могут быть объединены или введены совместно с одним или более иммунотерапевтическими агентами, такими как абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, алтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кунтузумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумб, даратумумаб, дрозигумаб, дулиготумаб, дусигитумаб, детумомаб, дацетузумаб, далотузумаб, экроексимаб, элотузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фаригетузумаб, фиклатузумаб, фигитимимаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, ликатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моксетумомаб, нарнатумаб, наптумомаб, нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, симтузумаб, солитомаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вогумумаб, залутумумаб, CC49 и 3F8. Примеры терапевтических антител могут быть дополнительно мечены или объединены с радиоизотопной частицей, такой как индий In 111, иттрий Y 90, йод I-131.

### Примеры

Синтез конкретных соединений формулы (I) и промежуточных соединений, которые применяли для получения указанных соединений, подробно описан в следующих разделах. Любые номера соединений указаны для удобства.

Все операции с применением веществ, чувствительных к влаге и/или кислороду, проводили в атмосфере сухого азота в предварительно высушенной стеклянной посуде. Если не оговорено иное, вещества получали из коммерчески доступных источников и использовали без дополнительной очистки.

Флэш-хроматографию проводили на Isco Combiflash Companion с применением силикагелевых картриджей RediSep Rf от Teledyne Isco. Тонкослойную хроматографию проводили с использованием предварительно покрытых пластинок, приобретенных у E. Merck (силикагель 60 PF254, 0,25 мм), и пятна визуализировали с применением длинноволнового ультрафиолетового света после соответствующего окрашивающего реагента.

Спектры ядерного магнитного резонанса ("ЯМР") записывали на резонансном спектрометре Varian 400 МГц. <sup>1</sup>H ЯМР химические сдвиги приведены в частях на миллион (δ) в сторону слабого поля тетраметилсилана ("TMS"), с применением сигнала TMS или остаточного растворителя (CHCl<sub>3</sub>=δ 7,24, DMSO=δ 2,50) в качестве внутреннего стандарта. Информация по <sup>1</sup>H ЯМР приведена в следующем формате: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет), коэффициент(ы) связи (J) в Герцах, число протонов. Приставку app иногда применяли в случаях, когда мультиплетность истинного сигнала была не разрешена, и br указывает на уширение исследуемого сигнала.

Соединениям присваивали названия с применением ChemBioDraw Ultra Version 12.0.

Анализ жидкостной хромато-масс-спектрометрией (ЖХМС) проводили с применением спектрометра PE SCIEX API 2000 с колонкой Phenomenex Luna 5 мкм C<sub>18</sub>.

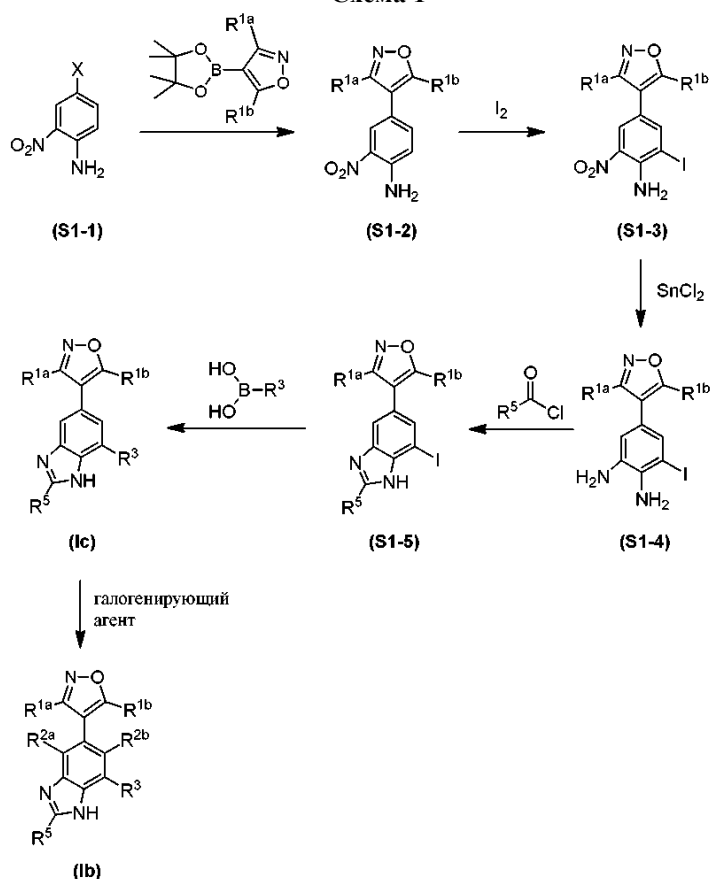
Препаративную ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Gilson HPLC 215 или 271 с колонкой Phenomenex (Luna 5, C<sub>18</sub>, 100A или Gemini 10 мкм, C<sub>18</sub>, 110A) и детектором UV/VIS 156.

Когда получение исходных веществ конкретно не описано, соединения являются известными или

могут быть получены аналогично способам, известным в данной области, или как описано в примерах. Специалисту в данной области будет понятно, что методики синтеза, описанные в настоящем документе, приведены только в качестве примерных способов получения соединений, описанных в настоящем документе, и что можно применять другие известные способы и варианты способов, описанных в настоящем документе. Способы или признаки, описанные в различных примерах, можно объединять или адаптировать различным образом, чтобы обеспечить дополнительные пути получения соединений, описанных в настоящем документе.

Способы получения новых соединений, описанные в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области из методик, описанных, например, в схемах реакций и примерах ниже, а также в ссылках, приведенных в настоящем документе.

Схема 1



Стадия 1. Получение (S1-2).

Соединение формулы (S1-2), в котором  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  такие, как определено для соединений формулы (I), могут быть получены путем сочетания по Сузуки нитроанилина (S1-1) с замещенным боронатным эфиром изоксазола в присутствии основания. Следует понимать, что изоксазолбороновые кислоты, другие боронатные эфиры или другие подходящие бор-комплексы (например, соли  $-BF_3K$  и т.д.) также могут быть использованы в реакциях сочетания по Сузуки.

Заместитель X при нитроанилине (S1-1) может представлять собой любую подходящую уходящую группу (например, Cl, Br, I, OTf), и X в каждом случае может быть одинаковым или различным. Подходящие катализаторы включают палладиевые катализаторы, такие как (1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид (PEPPSI-iPr). Подходящие основания включают, например, карбонат цезия или 1,8-дiazобисциклоундец-7-ен. Подходящие растворители включают комбинацию органических растворителей и воды, в том числе, например, диметоксиэтан и воду. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота, при 70-150°C, в течение от 30 мин до 5 ч. Когда реакция, по существу, окончена, реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают и органическую фазу очищают при помощи хроматографии на силикагеле. В качестве альтернативы соединение формулы (S1-2) можно использовать на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Получение (S1-3).

Соединение формулы (S1-2) затем можно йодировать в присутствии подходящего источника йода, например, простого йода. Реакцию обычно проводят в присутствии соли серебра в подходящем растворителе. Подходящие соли серебра включают, например, нитрат серебра. Подходящие растворители

включают спиртовые растворители, в том числе, например, этанол. Исходные вещества обычно объединяют при комнатной температуре и оставляют для прохождения реакции на 12-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение формулы (S1-3) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем экстракции с использованием солевого раствора и органического растворителя, такого как этилацетат. Органический слой высушивают и концентрируют. Неочищенное соединение формулы (S1-3) можно очистить при помощи хроматографии на силикагеле или использовать на следующей стадии без очистки.

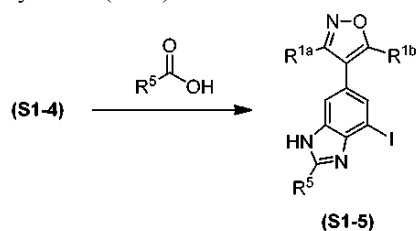
#### Стадия 3. Получение (S1-4).

Нитрогруппу соединения (S1-3) можно восстановить в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например, хлорида олова, в подходящем растворителе, включая спиртовые растворители, такие как этанол. Исходные соединения объединяют и подвергают воздействию повышенной температуры, например, 50-100°C, и оставляют при повышенной температуре на 3-10 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение формулы (S1-4) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем экстракции, и очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

#### Стадия 4. Получение (S1-5).

Подходящим образом замещенный хлорангидрид с заместителем R<sup>5</sup>, определенным для соединений формулы (I), затем подвергают реакции с соединением формулы (S1-4) в подходящем растворителе и оставляют для прохождения реакции на период времени, например, 1-5 ч при температуре около комнатной температуры с получением ацилированного промежуточного соединения. Подходящие растворители включают основные органические растворители, такие как пиридин. Следует понимать, что вместо хлорангидрида могут быть использованы другие подходящие ацилирующие реагенты, такие как бромангидриды или кислотные ангидриды. Когда реакция, по существу, завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенное ацилированное промежуточное соединение смешивают с подходящим кислотным растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Затем может быть добавлена сильная кислота, такая как концентрированная соляная кислота, и реакционную смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 12-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение формулы (S1-5) выделяют при помощи стандартных способов, таких как нейтрализация кислотного растворителя с последующей экстракцией, и либо используют без дальнейшей очистки, либо очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

#### Альтернативная стадия 4. Получение (S1-5)



Осторожно проводят реакцию между замещенной карбоновой кислотой с заместителем R<sup>5</sup>, определенным для соединений формулы (I), или в качестве альтернативы смесью хлорангидрида, содержащего заместитель R<sup>5</sup>, в подходящем кислотном растворителе, таком как ледяная уксусная кислота, с соединением (S1-4) в течение от 15 мин до 24 ч при нагревании с обратным холодильником в кислоторастворителе. Когда реакция, по существу, завершена, соединение (S1-5) выделяют при помощи стандартных способов, таких как нейтрализация кислотного растворителя с последующей экстракцией, и либо используют без дальнейшей очистки, либо очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

#### Стадия 5. Получение (Ic).

Соединение формулы (Ic) может быть получено путем сочетания по Сузуки соединения (S1-5) с бороновой кислотой в присутствии основания. Как показано выше, бороновая кислота замещена арильным или гетероарильным R<sup>4</sup>, связанным с атомом углерода, как определено для соединений формулы (I). Боронатные эфиры или другие подходящие бор-комплексы (например, соли -BF<sub>3</sub>K и т.д.) также могут быть использованы вместо бороновой кислоты. Подходящие катализаторы включают палладиевые катализаторы, такие как (1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид (PEPPSI-iPr). Подходящие основания включают, например, карбонат цезия или 1,8-дiazобисциклоундец-7-ен. Подходящие растворители включают комбинацию органических растворителей и воды, в том числе, например, диметоксиэтан или диметилформамид и воду. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота, при 70-150°C, в течение от 30 с до 5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают, и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, и осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, чтобы выделить соединения. В качестве альтернативы соединение (Ic) может быть очищено другими традиционными способами, такими как хроматография на силикагеле или перекристалли-

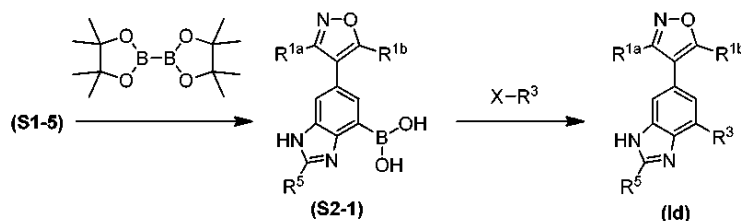
зация.

Стадия 6. Получение (Ib).

Соединение формулы (Ib) может быть получено путем галогенирования соединения (Ic) галогенирующим агентом, таким как NCS, NBS или NIS, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$ . Реакцию проводят при 0-150°C, в течение от 30 с до 5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакцию смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают, и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, и осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, чтобы выделить соединения. В качестве альтернативы, соединение (Ib) может быть очищено другими традиционными способами, такими как хроматография на силикагеле или перекристаллизация.

На схеме 2 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (Id), где  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$  и  $\text{R}^5$  такие, как описано для соединений формулы (Id), а  $\text{R}^3$  представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано для соединений формулы (Id).

Схема 2



Стадия 1. Получение (S2-1).

Соединение (S2-1) может быть получено путем борилирования соединения (S1-5), описанного выше, борилирующим реагентом, таким как бис-(пинаколато)дифтор, показанным на схеме, в присутствии основания, такого как ацетат калия, в подходящем растворителе. Подходящие катализаторы включают палладиевые катализаторы, такие как [1,1'-бис-(2,6-дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). Подходящие растворители включают полярные органические растворители, такие как диметилформамид или диметилсульфоксид. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота, при примерно 70-130°C, в течение 1-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакцию смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают, органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей смесью, такой как ацетонитрил и вода с 0,1% ТФУ, с возникновением спонтанного гидролиза боронового эфира при условиях очистки, чтобы выделить соединение (S5-1) в виде бороновой кислоты. В качестве альтернативы, соединение (S5-1) можно использовать на стадии 2 в форме неочищенного боронатного эфира.

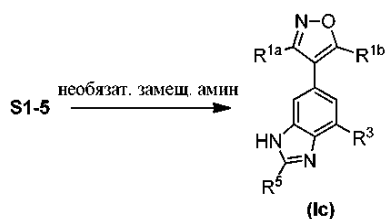
Стадия 2. Получение (Id).

Соединение (Id) может быть получено при помощи сочетания по Сузуки соединения (S5-1) в присутствии основания и  $\text{X-R}^3$ , где X представляет собой уходящую группу, такую как бромид или йодид, и  $\text{R}^3$  представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано для соединений формулы (Id). Подходящие катализаторы включают палладиевые катализаторы, такие как (1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид (PEPPSI-iPr). Подходящие основания включают, например, карбонат цезия или 1,8-дiazобисциклоундец-7-ен. Подходящие растворители включают комбинацию органических растворителей и воды, в том числе, например, диметоксиэтан или диметилформамид и воду. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота при температуре от примерно 70 до 150°C в течение от 30 с до 5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакцию смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают, органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, чтобы выделить соединение (Ie), в котором  $\text{R}^3$  представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано для соединений формулы (I). В качестве альтернативы, соединение (Ie) может быть очищено другими традиционными способами, как описано выше.

На схеме 3 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (Ic), где  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$  и  $\text{R}^5$  такие, как описано для соединений формулы (I), а  $\text{R}^3$  представляет собой необязательно замещенную аминогруппу, как описано для соединений формулы (I).



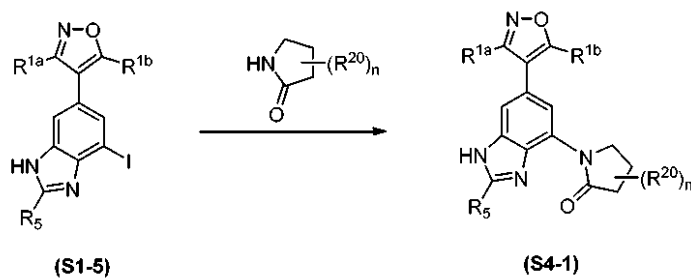
Схема 3



Возможно проведение реакции между соединением (S1-5) с первичным или вторичным амином  $NHR^yR^z$  (см. определение "амино" выше) или гетероциклом, содержащим NH, в присутствии палладиевого или медного катализатора (например, CuI, CuOAc, CuO, Cu<sub>2</sub>O) и подходящего лиганда, такого как 4,7-диметокси-1,10-фенантролин, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия, и PEG-3350 в подходящем растворителе (например, бутиронитриле, ТГФ, ДМФА, ДМА пиридине, толуоле или 1,4-диоксане) с получением соединения (Id), в котором R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенную аминогруппу, как описано для соединений формулы (Id). Реакцию осуществляют при 100-150°C, в течение 24-96 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь может быть концентрирована и очищена, как описано выше, с получением соединения (Id).

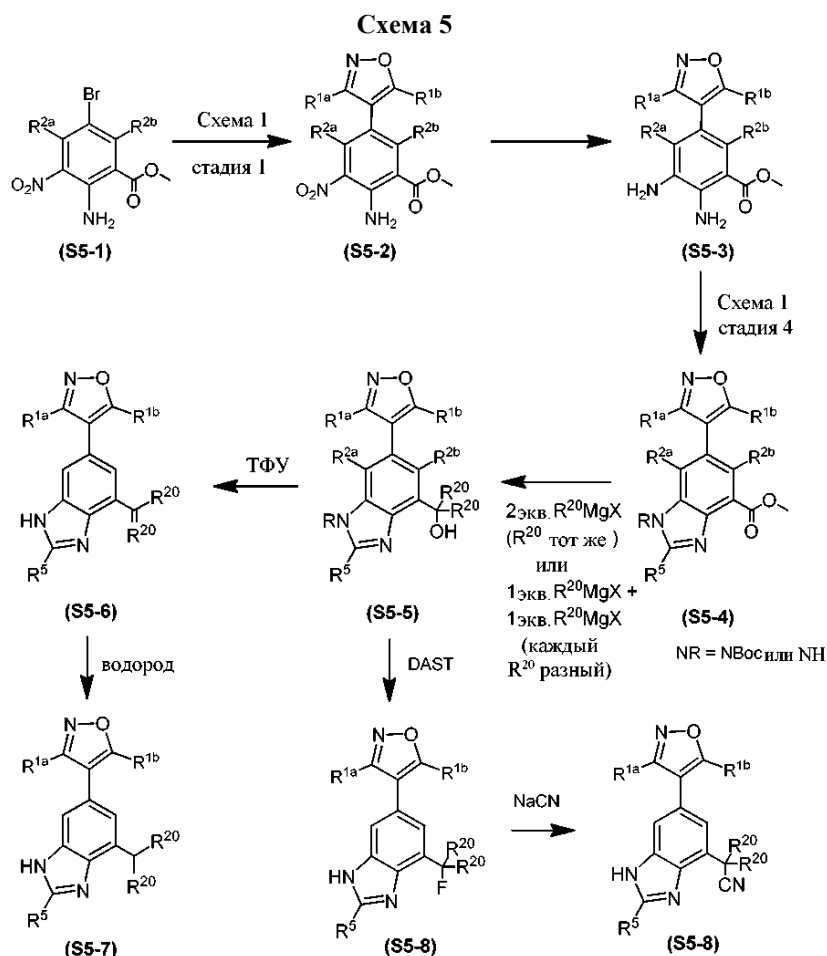
На схеме 4 описана конкретная разновидность реакции, описанной на схеме 3, в которой соединение (S1-5) вступает в реакцию с циклическим амином (например, необязательно замещенным лактамом, как показано) с получением соединения формулы (S4-1), в котором R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> и R<sup>5</sup> такие, как описано для соединений формулы (Id), и R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероалкил или гетероарилалкил, в данном случае необязательно замещенную лактамовую группу, в которой каждый R<sup>20</sup> такой, как описано для соединений формулы (Id), и n имеет значение от 0 до 5, например 0, 1 или 2.

Схема 4



Соединение (S4-1) может быть получено путем сочетания необязательно замещенного лактама и соединения (S1-5) в присутствии медного катализатора, амино-лиганда и основания. Как показано выше, R<sup>5</sup> и R<sup>20</sup> определены выше для соединений формулы (I). Как описано, каждый R<sup>20</sup> может быть независимо выбран из перечисленных групп, и n имеет значение от 0 до 5. Подходящим медным катализатором может быть галогенид меди, такой как йодид меди (I). Амино-лиганд может представлять собой замещенный амин, такой как N,N'-димилэтан-1,2-диамин. Основание представляет собой подходящее неорганическое основание, такое как карбонат цезия. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как 1-метилпирролидин-2-он (NMP), при 50-200°C в течение 0,5-24 ч при обычном нагревании или нагревании при помощи микроволн. Когда реакция, по существу, завершена, продукт (S1-4) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем фильтрации, экстракции, с последующей очисткой осадка при помощи хроматографии на силикагеле.

На схеме 5 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (S5-5), (S5-6) и (S5-7), все из которых являются подпадами формулы (I), где R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>20</sup> такие, как описано для соединений формулы (I), и R<sup>3</sup> представляет собой алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R<sup>20</sup>, где каждый R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, описанной для соединений формулы (I).



Стадия 1. Получение (S5-2).

Соединение (S5-2) может быть получено путем проведения реакции между (S5-1) и замещенным боронатным эфиром изоксазола, как описано на схеме 1, стадия 1.

Стадия 2. Получение (S5-3).

Соединение (S5-3) может быть получено путем восстановления нитро-группы в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как хлорид олова, как описано на схеме 1, стадия 3. Также могут быть использованы другие восстанавливающие агенты, такие как палладий.

Стадия 3. Получение (S5-4).

Соединение S5-4 может быть получено из (S5-3) сходным с описанным на схеме 1, стадия 4, образом. В качестве альтернативы, указанный процесс можно осуществлять путем воздействия гидрохлорида этилалкилкарбимидата в спиртовом растворителе, таком как MeOH, при повышенной температуре в течение нескольких часов.

Стадия 4. Получение (S5-5).

Соединение (S5-5) может быть получено путем сочетания одного или более реагентов Гриньяра и (S5-4) в присутствии основания. В данном примере каждый  $R^{20}$  может быть одинаковым или различным, т.е. каждый  $R^{20}$  может быть независимо выбран из группы заместителей, описанных для соединений формулы (I). В случае, когда каждый  $R^{20}$  представляет собой одну и ту же группу, могут быть использованы два эквивалента  $R^{20}MgX$ . В случае, когда каждый  $R^{20}$  представляет собой разные группы, может быть использован один эквивалент  $R^{20}MgX$  и затем один эквивалент другого  $R^{20}MgX$ . Реакции проводят в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), при температурах в диапазоне от  $-78^\circ\text{C}$  до температуры воздуха в течение от 1 до 24 ч. Реакционную смесь могут оставить для нагревания до комнатной температуры. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь можно погасить, например, водой или метанолом, и выделить продукт формулы 2 при помощи стандартных способов, например, путем экстракции с последующей очисткой осадка при помощи хроматографии на силикагеле. В качестве альтернативы, соединение (S5-5) может быть получено путем проведения реакции между алкил-литиевым агентом или литиевым реагентом, полученным из (гетеро)ароматического соединения или (гетеро)ароматического галогенида с сильным основанием, таким как LDA, LiHMP, *n*-BuLi, *втор*-BuLi, *трет*-BuLi в подходящем растворителе, таком как гексан, ТГФ, диэтиловый эфир, дихлорметан при пониженной температуре, если это необходимо.

Данный процесс можно проводить после защиты N на бензимидазоле подходящей защитной групп-

пой, такой как Вос, для улучшения выхода продукта реакции.

Стадия 5. Получение (S5-6).

Затем соединение (S5-5) могут подвергнуть дегидроксилированию в присутствии кислоты с получением соответствующих алкенов, таких как алкены соединения (S5-6). Следует понимать, что облегчить ход данной реакции могут разнообразные органические и неорганические кислоты. Подходящие растворители включают толуол или ацетонитрил. Данная реакция также может быть проведена без примесей, т.е. с использованием реагирующей кислоты в качестве растворителя. Примеры сильной кислоты, которая может быть использована, включают серную или фосфорную кислоту, а также трифторуксусную кислоту. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота, при повышенной температуре примерно 70-150°C, в течение от 30 мин до 5 ч, достигаемой путем обычного нагревания или микроволнового облучения. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают и органическую фазу очищают при помощи хроматографии на силикагеле. В качестве альтернативы, соединение (S5-6) можно использовать на следующей стадии без очистки.

Стадия 6. Получение (S5-7).

Соединение (S5-6) затем может быть восстановлено в присутствии подходящего металлического катализатора и водорода с получением соединения (S5-7). Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора наподобие 10% палладия на углероде и растворителя, такого как этанол или этилацетат. Когда реакция, по существу, завершена, твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают и органическую фазу очищают при помощи хроматографии на силикагеле. Следует понимать, что соединение (S5-7) также может быть получено напрямую из соединений (S5-5) с применением способов, легко доступных специалистам в данной области.

Стадия 7. Получение (S5-8).

Соединение (S5-8) затем может быть получено из (S5-5) путем воздействия на него фторирующим агентом, таким как DAST, в инертном растворителе в направлении электрофильного фторирования, таком как дихлорметан, при подходящей температуре от 0°C до комнатной температуры.

Стадия 8. Получение (S5-9).

Соединение (S5-9) затем может быть получено из (S5-8) путем воздействия цианидом, таким как NaCN, KCN или CuCN в полярном растворителе, таком как вода, ацетонитрил, ДМФА, ТГФ, диоксан или система смешанных растворителей, при необходимости, и при подходящей температуре от 0°C до повышенной температуры, предпочтительно при комнатной температуре.

Альтернативный способ получения (S5-5).

Стадия 9. Получение (S5-10).

Соединение (S5-4) может быть гидролизировано с получением карбоновой кислоты (S5-10) путем воздействия на него LiOH, NaOH или KOH в воде или полярном растворителе, таком как MeOH, EtOH, ТГФ, диоксан или система смешанных растворителей, при необходимости, и при подходящей температуре от 0°C до повышенной температуры.

Стадия 10. Получение (S5-11).

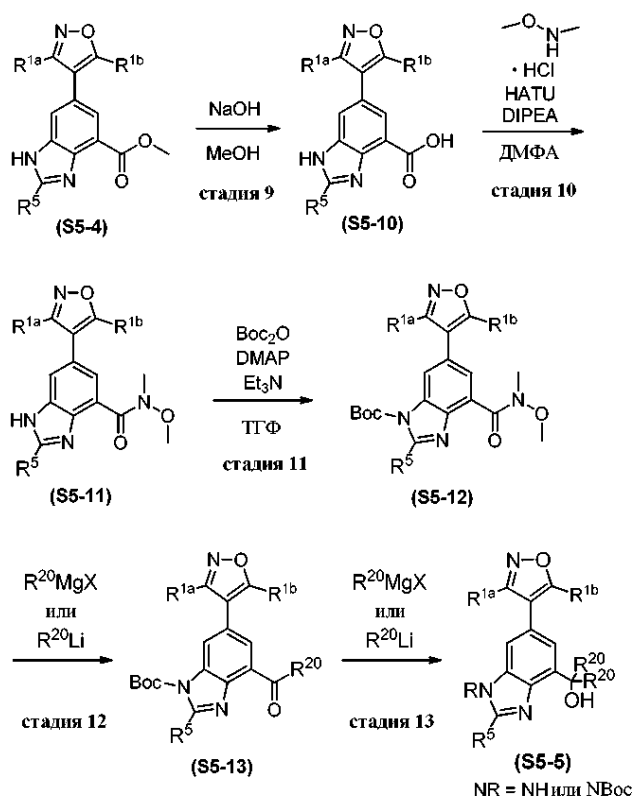
Соединение (S5-11) может быть получено из карбоновой кислоты (S5-10) путем воздействия на него N,O диметилгидроксиламингидрохлорида, органического третичного амина и подходящего связывающего агента, такого как HATU, DCC или EDC, в подходящем растворителе, таком как ДМФА, ТГФ, диоксан или дихлорметан, и при подходящей температуре от комнатной температуры до повышенной температуры.

Стадия 11. Получение (S5-12).

Соединение (S5-12) может быть получено из (S5-11) путем защиты NH на бензимидазоле Вос<sub>2</sub>O в присутствии органического третичного амина и DMAP, при необходимости, при комнатной температуре.

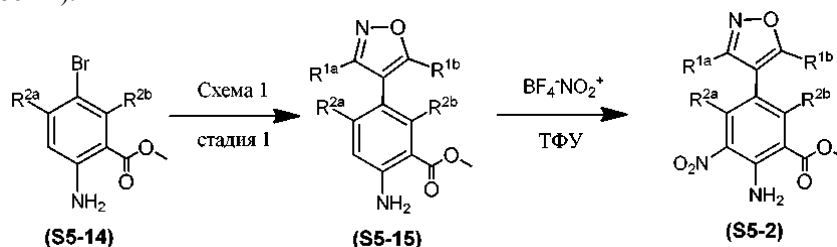
Стадии 12 и 13. Получение (S5-5).

Соединение (S5-12) последовательно подвергали воздействию органического литиевого реагента или органического магниевых реагента в подходящем растворителе, таком как гексан, ТГФ, диэтиловый эфир, диоксан или дихлорметан, при пониженной температуре до комнатной температуры для внедрения двух одинаковых или различных R<sup>20</sup> в третичный спирт. Защитная группа на N бензимидазола в некоторых случаях отпадает во время реакции. Однако полученный продукт необходимо обработать ТФУ для удаления Вос, если она остается.



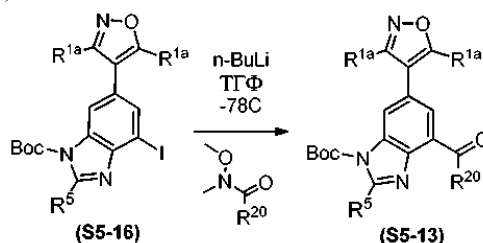
Альтернативный способ получения (S5-2).

В случае, когда фенильное кольцо является монофторированным в положении  $R^{2a}$  или  $R^{2b}$ , соединение (S5-15) может быть получено из (S5-14) сходным с описанным на схеме 1, стадия 1, образом. И затем соединение (S5-15) может быть нитрировано в условиях выработки  $\text{NO}_2^+$  с получением (S5-2,  $R^{2a}$  или  $R^{2b}$  представляет собой F).



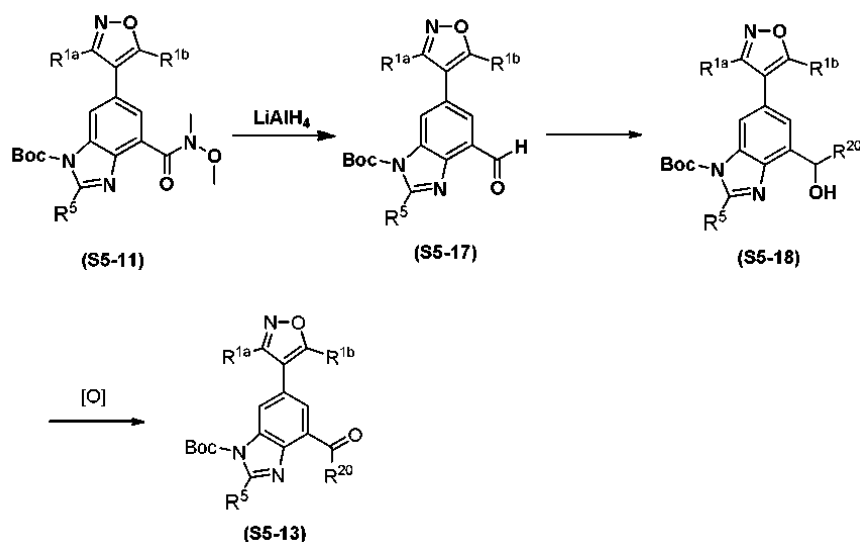
Альтернативный способ получения (S5-13).

Соединение (S5-13) может быть получено из (S5-16) путем литирования с применением подходящего сильного основания, такого как BuLi, втор-BuLi или трет-BuLi при пониженной температуре, например,  $-78^\circ\text{C}$ , в подходящем растворителе, таком как гексан, ТГФ или диэтиловый эфир. Полученное промежуточное соединение лития может быть захвачено карбонильным производным, таким как амид Вайнреба, с получением (S5-13).



Альтернативный способ получения (S5-13).

В случае, когда  $R^{20}$  на (S5-13) представляет собой насыщенную систему колец, настоящий кетон может быть получен из соединения (S5-11) за 3 последовательных стадии.



Стадия 1. Получение (S5-17).

Соединение (S5-11) восстанавливают при помощи подходящего восстанавливающего агента, такого как ЛАН, с получением соединения (S5-17).

Стадия 2. Получение (S5-18).

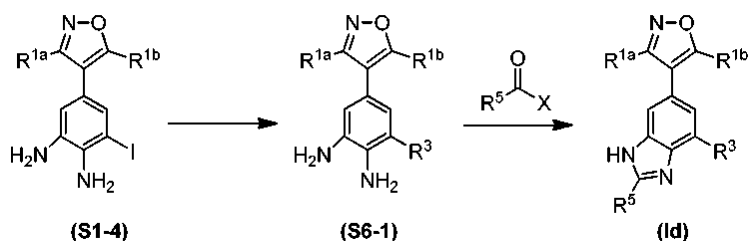
На предшественник насыщенного кольца могут воздействовать трет-бутилгидропероксидом с получением радикального промежуточного соединения (в случае, если предшественник представляет собой циклический эфир) или сильным основанием, таким как LDA, для получения промежуточного соединения энората лития (в случае, если система колец представляет собой циклический кетон) в подходящем растворителе. Указанное промежуточное соединение может вступать в реакцию с соединением (S5-17) с получением спирта (S5-18).

Стадия 3. Получение (S5-13).

Спирт (S5-18) может быть окислен подходящим окислителем, таким как реагент Десса-Мартина, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, с получением (S5-13).

На схеме 6 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (Id), где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^3$  такие, как описано для соединений формулы (I), а  $R^5$  представляет собой алкил или гетероалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано для соединений формулы (Id).

Схема 6



Стадия 1. Получение соединения формулы (S6-1).

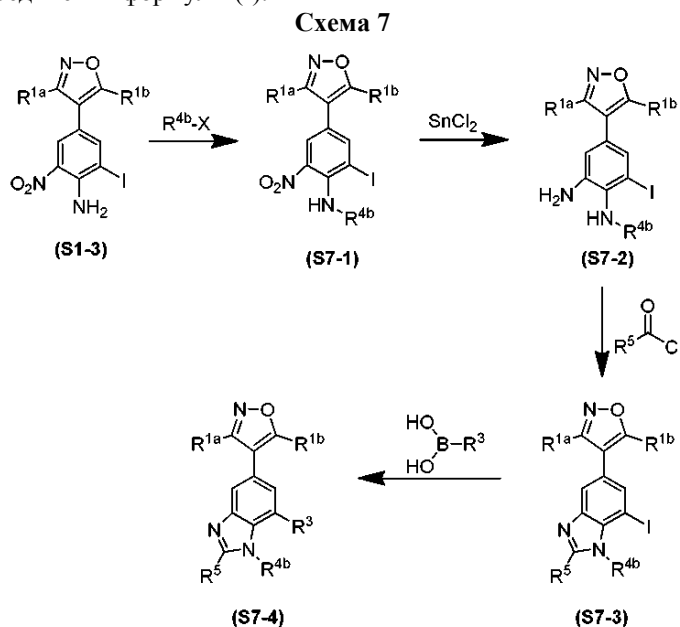
Соединение (S6-1) может быть получено путем сочетания по Сузуки соединения (S1-4) с бороновой кислотой, как описано на схеме 1, стадия 5.

Стадия 2. Получение (Id).

Замещенный ацилгалогенид ( $R^5C(O)X$ , в котором X представляет собой галогенид, например, Cl, и  $R^5$  представляет собой алкил или гетероалкил, каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано для соединений формулы (I), затем подвергают реакции с соединением формулы (S6-1) в подходящем растворителе в течение 1-5 ч при комнатной температуре с получением ацилированного промежуточного соединения. Подходящие растворители включают основные органические растворители, такие как пиридин. Следует понимать, что вместо хлорангидрида могут быть использованы другие подходящие ацилирующие реагенты, такие как бромангидриды или кислотные ангидриды. Также для образования такого ацилированного промежуточного соединения могут быть использованы другие стратегии ацилирования, такие как сочетание пептидов. Когда реакция, по существу, завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенное ацилированное промежуточное соединение смешивают с подходящим кислотным растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Затем может быть добавлена сильная кислота, такая как трифторуксусная кислота, и реакционную смесь перемешивают при кипении в течение 12-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь подвергают нейтрализации кислого растворителя с последующей экстракцией, и очищают при помощи об-

ращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, для выделения соединения (Id).

На схеме 7 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (S7-4), где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  такие, как описано для соединений формулы (I), а  $R^{4b}$  представляет собой необязательно замещенный алкил, как описано для соединений формулы (I).



#### Стадия 1. Получение (S7-1).

Соединение (S7-1) может быть получено путем алкилирования соединения (S1-3)  $-XR^{4b}$ , причем  $R^{4b}$  представляет собой необязательно замещенный алкил, определенный для соединений формулы (I), а X представляет собой подходящую уходящую группу, например, йод или трифлат, в подходящем органическом растворителе, таком как диметилформамид, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия. Исходные вещества объединяют и оставляют для прохождения реакции на период от 30 мин до 5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение формулы (S7-1) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем экстракции, и очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

#### Стадия 2. Получение (S7-2).

Нитрогруппу соединения (S7-1) затем можно восстановить в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например, хлорида олова, в подходящем растворителе, включая спиртовые растворители, такие как этанол. Исходные вещества объединяют и подвергают воздействию повышенной температуры, например, 50-100°C, и оставляют при повышенной температуре на 3-10 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение формулы (S7-2) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем экстракции, и очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

#### Стадия 3. Получение (S7-3).

Подходящим образом замещенный хлорангидрид с заместителем  $R^5$ , определенным в настоящем описании для соединений формулы (I), затем подвергают реакции с соединением формулы (S7-2) в подходящем растворителе и оставляют для прохождения реакции на период времени, например, 1-5 ч при температуре около комнатной температуры с получением ацилированного промежуточного соединения. Подходящие растворители включают основные органические растворители, такие как пиридин. Следует понимать, что вместо хлорангидрида могут быть использованы другие подходящие ацилирующие реагенты, такие как бромангидриды или кислотные ангидриды. Когда реакция, по существу, завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенное ацилированное промежуточное соединение смешивают с подходящим кислотным растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Затем может быть добавлена сильная кислота, такая как концентрированная соляная кислота, и реакционную смесь перемешивают при кипении в течение 12-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, соединение (S7-3) выделяют при помощи стандартных способов, таких как нейтрализация кислотного растворителя с последующей экстракцией, и либо используют без дальнейшей очистки, либо очищают при помощи хроматографии на силикагеле.

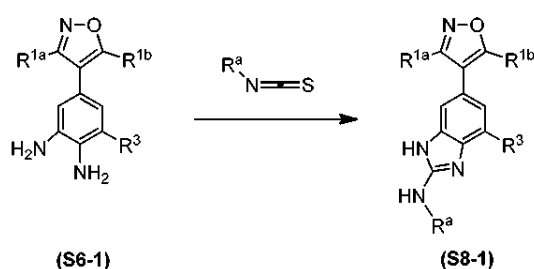
#### Стадия 4. Получение (S7-4).

Соединение (S7-4) может быть получено путем сочетания по Сузуки соединения (S7-3) с бороновой кислотой, доступной из коммерческих источников, показанной выше, в присутствии основания. Как показано выше, бороновая кислота замещена арильным или гетероарильным  $R^3$ , связанным с атомом углерода, как определено в настоящем описании для соединений формулы (I). Следует понимать, что боро-

натные сложные эфиры или другие подходящие комплексы бора (т.е.  $-\text{BF}_3\text{K}$  соли и т.д.) также можно применять вместо бороновой кислоты. Подходящие катализаторы могут включать палладиевые катализаторы, такие как (1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладия(II) дихлорид (PEPPSI-iPr). Подходящие основания могут включать, например, карбонат цезия или 1,8-дiazобикарбодиимид-7-ен. Подходящие растворители включают комбинацию органических растворителей и воды, в том числе, например, диметоксиэтан или диметилформамид и воду. Реакцию проводят в подходящем растворителе в атмосфере азота при повышенной температуре от примерно 70 до 150°C в течение от примерно 30 с до 5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь оставляют для охлаждения до комнатной температуры. Реакционную смесь можно разделить на водную фазу и органическую фазу. Водную фазу отбрасывают, и органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают посредством обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, чтобы выделить соединение (xiii). В качестве альтернативы, соединение (xiii) может быть очищено другими традиционными способами, такими как хроматография на силикагеле или перекристаллизация.

На схеме 8 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (S8-1), где  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^a$  такие, как описано для соединений формулы (I).

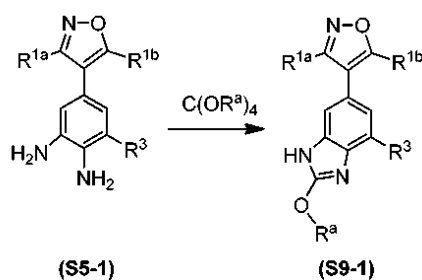
Схема 8



Проводят реакцию между изотиоцианатом, замещенным заместителем  $\text{R}^a$ , как определено на данной схеме, и соединением (S6-1) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в течение 1-5 ч при 50-100°C, после чего добавляют активирующий карбодиимид, такой как хлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида водорода, и реакции позволяют продолжаться в течение еще 1-5 ч. Когда реакция, по существу, завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, чтобы выделить соединение (S8-1).

На схеме 9 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (S9-1), где  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^a$  такие, как описано для соединений формулы (I).

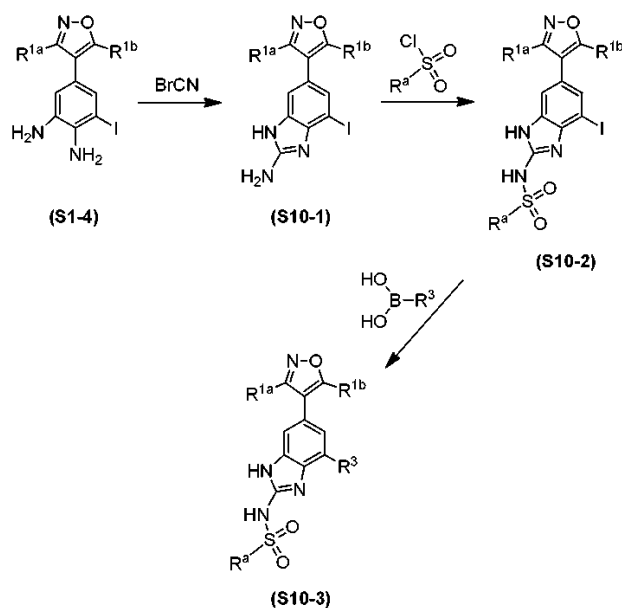
Схема 9



Проводят реакцию между ортокарбонатом  $\text{C}(\text{OR}^a)_4$  (где  $\text{R}^a$  описан выше, например, алкил, галогеналкил) и соединением (S5-1) в чистом виде или в присутствии подходящей кислоты, такой как уксусная кислота, и оставляют для прохождения реакции на период от 30 мин до 18 ч при 25-150°C. Когда реакция, по существу, завершена, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный осадок очищают при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, элюируя подходящей смесью растворителей, такой как ацетонитрил и вода, или при помощи стандартных способов, таких как хроматография на силикагеле, чтобы выделить соединение (S9-1).

На схеме 10 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (S10-3), где  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^a$  такие, как описано для соединений формулы (I).

Схема 10



Стадия 1. Получение (S10-1).

Соединение (S1-4) в подходящей смеси растворителей, такой как этанол, ацетонитрил и вода, с подходящим основанием, таким как бикарбонат натрия, охлаждают до низкой температуры, такой как 0°C. К реакционной смеси добавляют подходящий галогенид, такой как бромид, показан на схеме, и реакционную смесь оставляют для нагревания до комнатной температуры и для прохождения реакции на 12-18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, добавляют этанол, реакционную смесь фильтруют, растворители удаляют под вакуумом, и неочищенный осадок очищают при помощи стандартных способов, таких как хроматография на силикагеле, с выделением соединения (S10-1).

Стадия 2. Получение (S10-2).

Соединение (S10-1) объединяют в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, с подходящим основанием, таким как триэтиламин. Подходящий сульфонилирующий реагент, такой как циклопропансульфонилхлорид, добавляют к реакционной смеси и оставляют для прохождения реакции в течение периода от 12 до 18 ч. Когда реакция, по существу, завершена, реакционную смесь могут выделить при помощи стандартных способов, таких как экстракция, с последующим удалением органических растворителей, и неочищенный осадок очищают при помощи стандартных способов, таких как хроматография на силикагеле, с выделением соединения (S10-2).

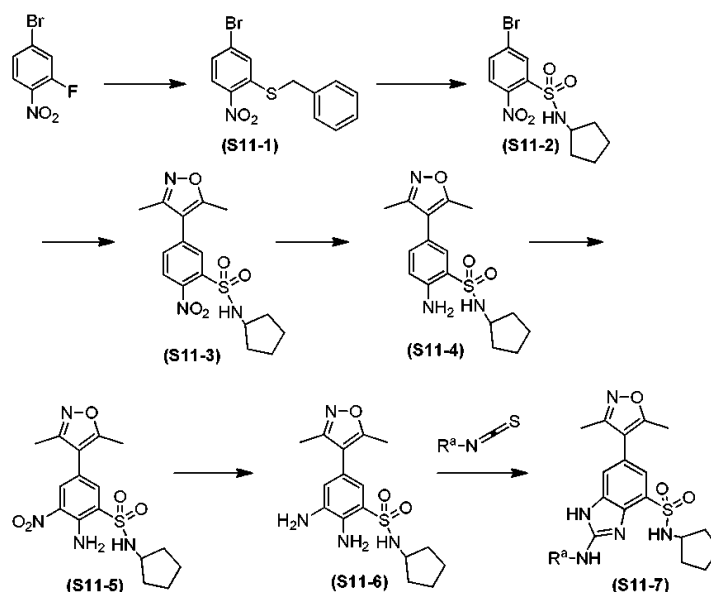
Стадия 3. Получение (S10-3).

Соединение (S10-3) может быть получено путем сочетания по Сузуки соединения (S10-2) с замещенной бороновой кислотой, как описано на схеме 1 выше.

На схеме 11 описан иллюстративный способ получения соединения (S11-7), где R<sup>a</sup> такой, как описано для соединений формулы (I).



Схема 11



Стадия 1. Получение соединения формулы (S11-1).

Соединение (S11-1) может быть получено путем сочетания коммерчески доступного бензилмеркаптана и коммерчески доступного 4-бром-2-фтор-1-нитробензола в присутствии основания, такого как карбонат цезия. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение примерно 2 ч. Когда реакция, по существу, завершена, продукт (S11-1) выделяют при помощи стандартных способов, например, путем экстракции, с последующей очисткой осадка при помощи хроматографии на силикагеле. В качестве альтернативы соединение (S11-1) можно использовать на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Получение соединения формулы (S11-2).

Соединение (S11-1) затем можно окислить в присутствии подходящим образом замещенного соединения галогенимидазолидин-2,4-диона, например, 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона. Реакцию обычно проводят в присутствии кислоты в подходящем растворителе. Подходящие кислоты могут включать, например, уксусную кислоту. Подходящие растворители могут включать комбинацию растворителей, включая, например, ацетонитрил и воду. Реакцию проводили при 0°C, затем оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч перед разделением ее между соевым раствором и этилацетатом. Органический слой высушивали при помощи сульфата натрия и выпаривали. Неочищенный сульфонилхлорид использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Получение (S11-3).

Соединение (S11-2) затем может быть использовано в реакции сочетания по Сузуки с боронатным эфиром, как описано на схеме 1, стадия 1.

Стадия 4. Получение (S11-4).

Соединение (S11-3) может быть растворено в растворителе, таком как HOAc, и восстановлено порошком Zn при комнатной температуре. После перемешивания в течение примерно 25 мин порошок Zn отфильтровывают. Летучие вещества удаляют, неочищенный анилин смешивают с AcOEt, промывают раствором карбоната и очищают при помощи хроматографии на силикагеле с получением (S11-5).

Стадия 5. Получение (S11-5).

Соединение (S11-4) может быть нитровано с применением  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  в растворителях наподобие ДХМ/ацетонитрила. Реакцию проводят при 0°C и затем температуру медленно повышают до комнатной температуры в течение ночи. Затем растворитель выпаривают, осадок растворяли в EtOAc, промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Затем органический растворитель выпаривают и очищают при помощи хроматографии на силикагеле с получением (S11-5).

Стадия 6. Получение (S11-6).

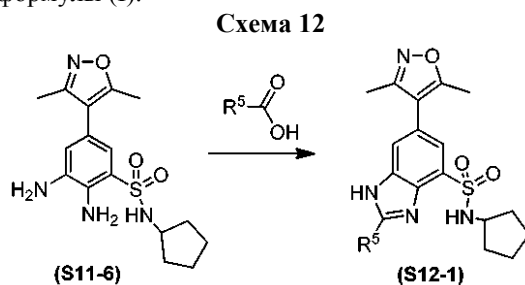
Соединение (S11-5) может быть восстановлено при помощи каталитического гидрирования. Реакцию можно проводить в растворителе, таком как MeOH, с использованием такого катализатора как Pd (10% на углеводе). Реакция завершается через 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле с получением (S11-6).

Стадия 7. Получение (S11-7).

Соединение (S11-6) может вступать в реакцию с производным изотиоцианата. Реакцию можно проводить в растворителе, таком как ТГФ, в присутствии основания, такого как триэтиламин. Реакционную смесь нагревают до примерно 80°C в течение 3-5 ч перед добавлением хлорида 1-этил-3-(3-

диметиламинопропил)карбодимида водорода, и нагревают при 80°C в течение 30 мин. Затем растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S11-7).

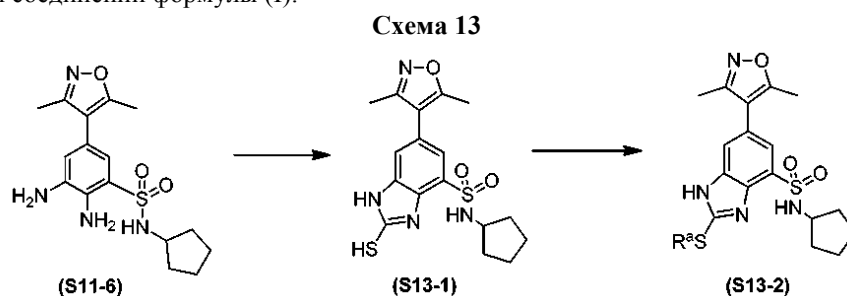
На схеме 12 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (12-1), где R<sup>5</sup> такой, как описано для соединений формулы (I).



Получение (S12-1).

Соединение (S11-6) можно подвергать взаимодействию с замещенной карбоновой кислотой, как описано на схеме 1, альтернативная стадия 4, с получением (S12-1).

На схеме 13 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (13-2), где R<sup>a</sup> такой, как описано для соединений формулы (I).



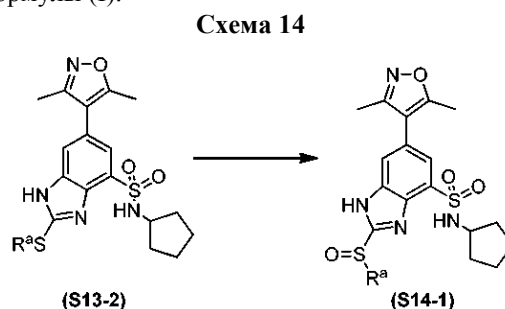
Стадия 1. Получение (S13-1).

Соединение (S11-6) может вступать в реакцию с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом в растворителе, таком как ДМФА. Реакцию проводят при температуре 90°C в течение ночи, после чего растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S13-1).

Стадия 2. Получение (S13-2).

Соединение (S13-1) можно подвергать взаимодействию с производным йода (например, необязательно замещенным йодидом алкила) в растворителе, таком как EtOH, в присутствии основания, такого как KOH. Реакцию проводят при комнатной температуре в течение ночи, после чего растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S13-2).

На схеме 14 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (14-1), где R<sup>a</sup> такой, как описано для соединений формулы (I).

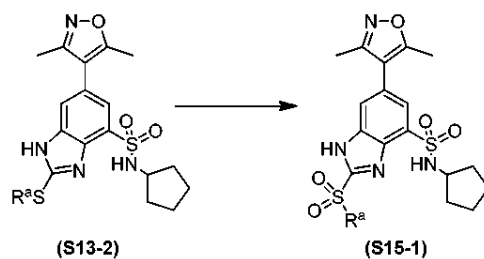


Стадия 1. Получение (S14-1).

Соединение (S13-2) может вступать в реакцию с 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в растворителе, таком как ацетонитрил. Реакцию проводят при комнатной температуре в течение ночи, после чего растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S14-1).

На схеме 15 описан иллюстративный способ получения соединений формулы (15-1), где R<sup>a</sup> такой, как описано для соединений формулы (I).

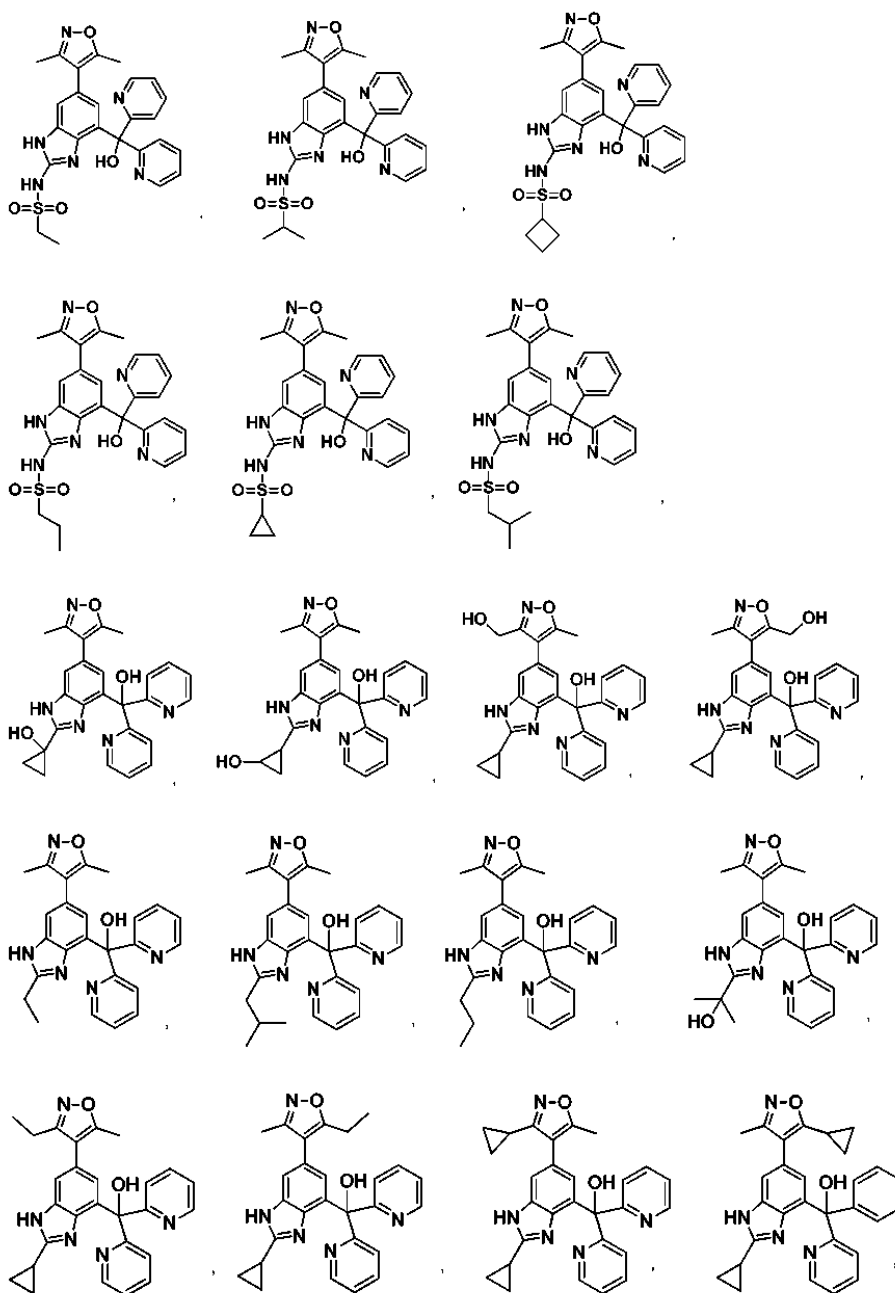
Схема 15

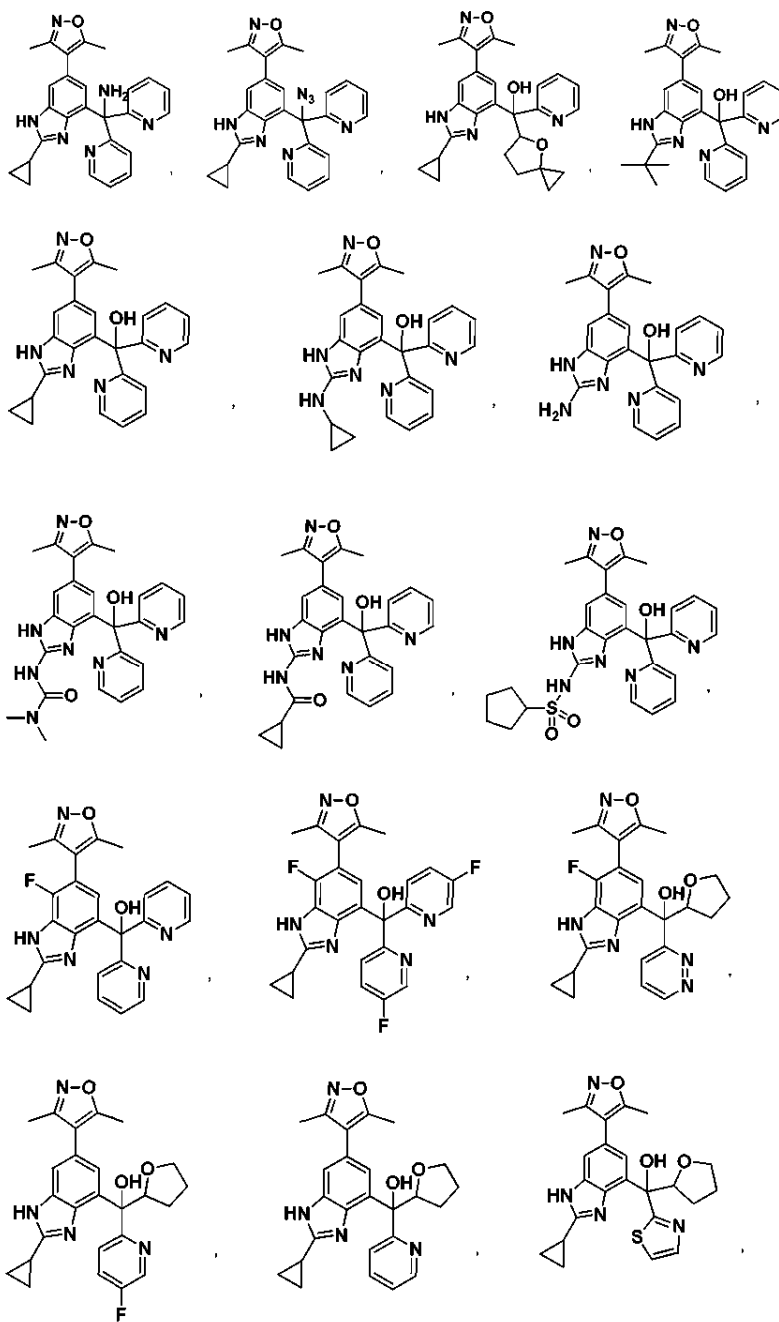


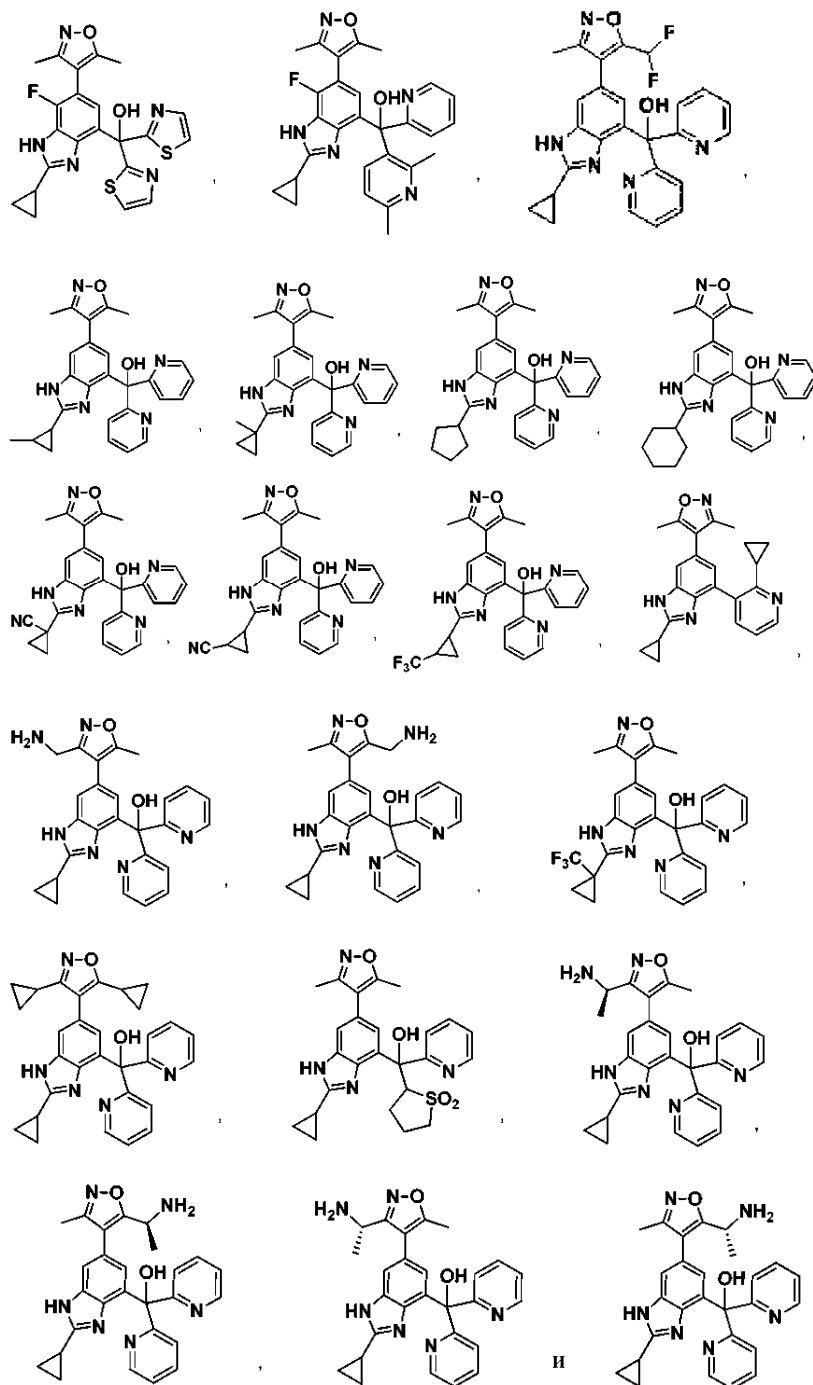
Получение (S15-1).

Соединение (S13-2) может вступать в реакцию с mCPBA или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в растворителе, таком как ДХМ. Реакцию проводят при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего растворитель выпаривают. Затем осадок очищают при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S15-1).

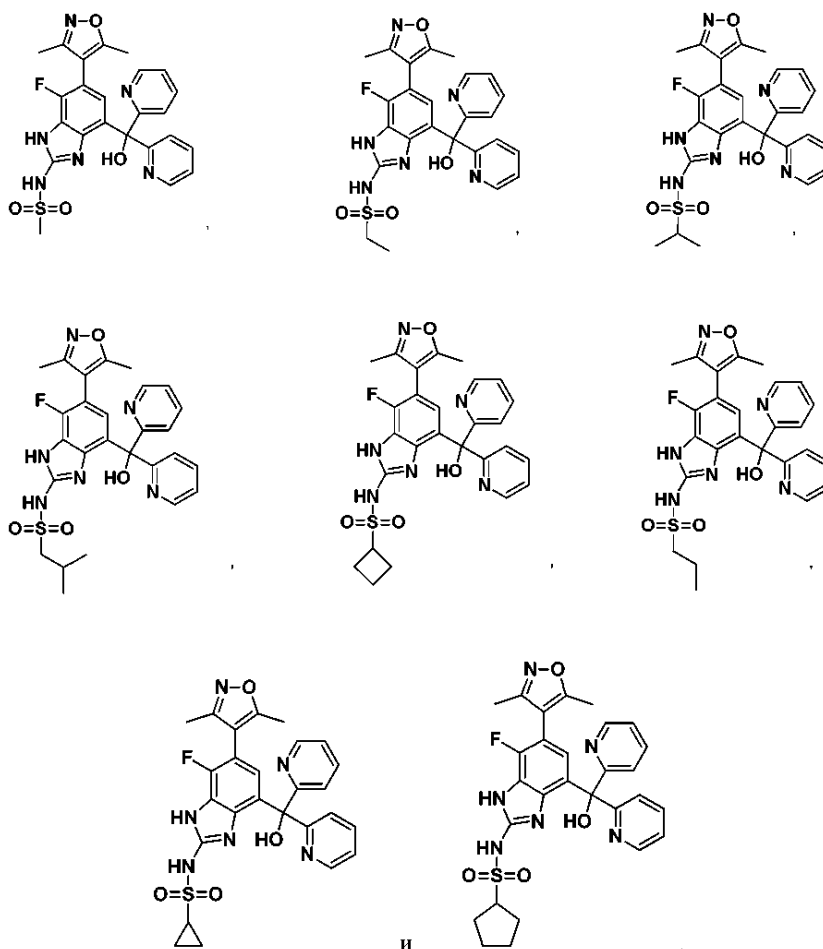
Соединение формулы (I) также может включать следующие соединения:







Соединение формулы (I) также может включать следующие соединения:

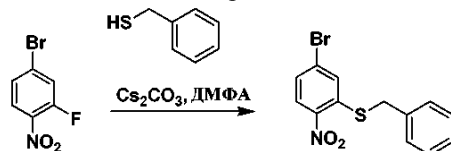


Следующие примеры иллюстрируют дальнейшие аспекты и обеспечивают дополнительные соединения формулы (I).

Пример 1.

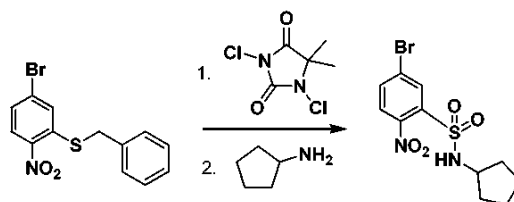
N-Циклопентил-2-(циклопропилметиламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-1).

Стадия 1. Получение 1-бром-3-бензилтио-4-нитробензола



Бензилмеркаптан (2,36 г, 19 ммоль) по каплям добавляли к смеси 1-бром-3-фтор-4-нитробензола (5 г, 19 ммоль), карбоната цезия (7,87 г, 57 ммоль) при 0°C в ДМФА (25 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором (4x), высушивали сульфатом натрия и концентрировали. Кристаллизация из горячего EtOAc позволяла получить продукт - 1-бром.

Стадия 2. Получение 5-бром-N-циклопентил-2-нитробензолсульфонамида

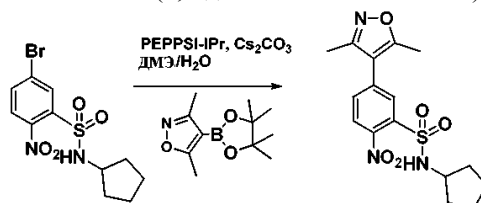


Твердый 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1,21 г, 6,19 ммоль) добавляли к ледяной суспензии 1-бром-3-бензилтио-4-нитробензола (1 г, 3,09 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), уксусной кислоте (1 мл) и воде (0,62 мл). Чистый раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч перед разделением между солевым раствором и этилацетатом. Органический слой высушивали при помощи сульфата натрия и выпаривали. Неочищенный сульфонилхлорид (rf (ко-

эффицент удерживания)=0,23 в 9:1 гексанов/этилацетата,  $r_f$  исходного вещества=0,57) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

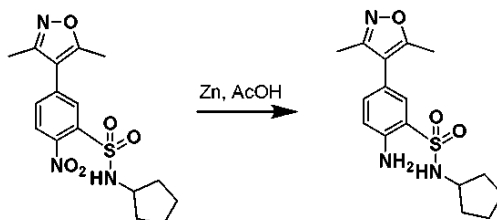
К раствору циклопентиламина (0,52 г, 6,18 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли вышеуказанный сульфонилхлорид в ДХМ (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин перед разделением между соевым раствором и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, разбавл. HCl и снова соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле ( $r_f$ =0,33 в 9:1 гексанов/этилацетата) позволяла получить продукт-5-бром-N-циклопентил-2-нитробензолсульфонамид в виде грязно-белого порошка.

Стадия 3. Получение N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитробензолсульфонамида



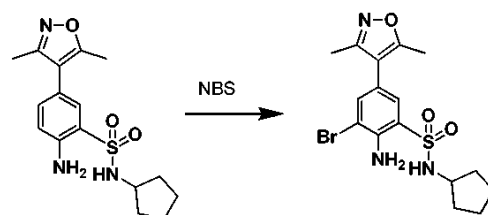
К смеси 5-бром-N-циклопентил-2-нитробензолсульфонамида (1,394 г, 4 ммоль), пинаколового эфира 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (1,78 г, 8 ммоль), PEPPSF™-iPr (Sigma-Aldrich Corporation) (0,271 г, 0,4 ммоль) и карбоната цезия (3,90 г, 12 ммоль) в атмосфере азота добавляли диметоксиэтан (20 мл) и воду (10 мл). Реакционную смесь дегазировали N<sub>2</sub> и затем нагревали до 90°C в течение 1 ч. Смесь разделяли между водой и этилацетатом, органические вещества концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент ДХМ к ДХМ/этилацетату=1/1) с получением продукта -N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитробензолсульфонамида в виде белого порошка.

Стадия 4. Получение 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида



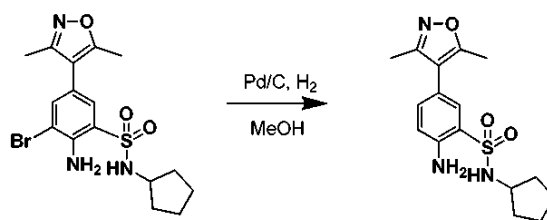
N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-нитробензолсульфонамид (1,27 г, 3,5 ммоль) растворяли в AcOH при перемешивании, и по порциям добавляли порошок Zn (20 г) (5х, с интервалами в 5 мин) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 25 мин, порошок Zn отфильтровывали. Летучие вещества удаляли, и неочищенный анилин смешивали с EtOAc, 4 раза промывали водным раствором карбоната и очищали при помощи колоночной хроматографии ( $r_f$ =0,2, гексан/EtOAc: 1/1) с получением 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида в виде белого порошка.

Стадия 5. Получение 2-амино-3-бром-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида



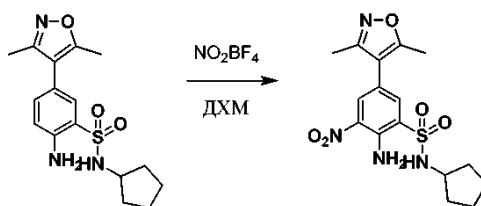
2-Амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (0,26 г, 0,763 ммоль) смешивали с ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NBS (0,136 г, 0,763 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C и затем 20 мин при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли EtOAc (20 мл) и 5 раз промывали соевым раствором. Полученный продукт ( $r_f$ =0,5, гексан/EtOAc=1/1) очищали при помощи колоночной хроматографии (помещали в ДХМ, градиент гексан к гексану/EtOAc=1/1) с получением 2-амино-3-бром-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида в виде белого порошка.

Стадия 6. Получение 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида



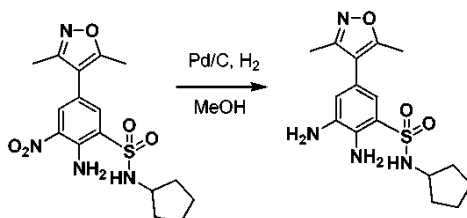
2-Амино-3-бром-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (4 г) растворяли в MeOH (150 мл) и ДХМ (10 мл). К указанному раствору добавляли Pd/C (2 г, 10% на углеводе) и колбу заполняли H<sub>2</sub>. Реакция была завершена в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc/Гексан) с получением 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида.

Стадия 7. Получение 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-нитробензолсульфонамида



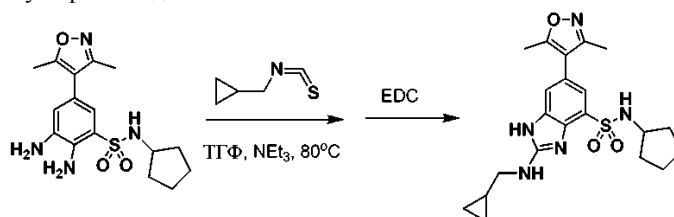
2-Амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (336 мг, 1 ммоль) растворяли в ДХМ/ацетонитриле (15/15 мл). К указанному раствору добавляли NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (1,4 ммоль, 2,8 мл (0,5 M)) при 0°C. Температуру медленно поднимали до комнатной температуры. Реакция была завершена примерно на 30% спустя 1 ч. К указанному раствору добавляли 0,1 экв. NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> Реакция была завершена примерно на 50% спустя 3 ч. К указанному раствору добавляли еще 0,2 экв. NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривали, осадок растворяли в EtOAc, промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем органический растворитель выпаривали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc/Гексан) с получением 2-амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-нитробензолсульфонамида.

Стадия 8. Получение 2,3-диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида



2-Амино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-нитробензолсульфонамид (400 мг) растворяли в MeOH (20 мл). К указанному раствору добавляли Pd/C (200 мг, 10% на углеводе) и затем помещали в атмосферу водорода при перемешивании. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали. Затем осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/ДХМ) с получением 2,3-диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамида.

Стадия 9. Получение N-циклопентил-2-(циклопропилметиламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида



2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), и к данному раствору добавляли циклопропилметила изотиоцианат (8 мг, 0,07 ммоль) и триэтиламин (84 мкл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, после чего добавляли хлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида водорода (13 мг, 0,07 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали под вакуумом, и осадок очищали при помощи



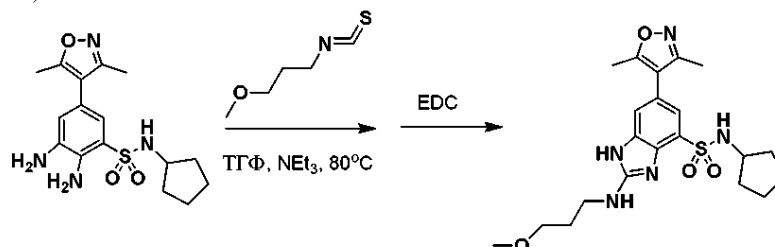
препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением N-циклопентил-2-(циклопропилметиламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 430,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,51 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 4H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,08-0,05 (m, 2H).

Пример 2.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(3-метоксипропиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-2)



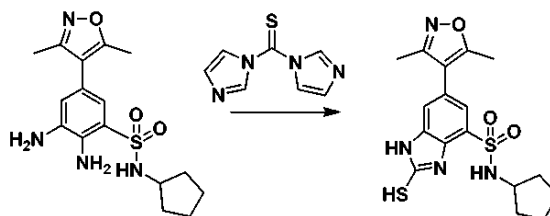
2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (25 мг, 0,07 ммоль) (см. пример 1, стадия 8) растворяли в ТГФ (1 мл). К данному раствору добавляли 3-метоксипропилизотиоцианат (11 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламин (300 мкл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, после чего добавляли хлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида водорода (16 мг, 0,08 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 30 мин. Затем растворитель выпаривали под вакуумом и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(3-метоксипропиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. 448,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,00-1,51 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 4H).

Пример 3.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-меркапто-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-3)



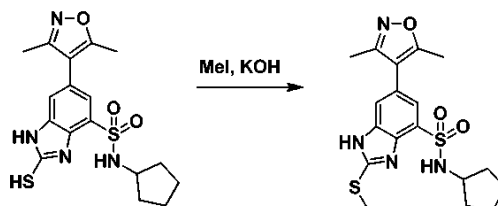
2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (40 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл). К данному раствору добавляли 1,1'-тиокарбонидиимидазол, (43 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-меркапто-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. 393,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,85 (m, 4H), 1,64-1,47 (m, 4H).

Пример 4.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилтио)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-4)



N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-меркапто-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (12 мг, 0,03 ммоль) растворяли в EtOH (2 мл). К данному раствору добавляли метилиодид (5 мг, 0,037 ммоль) и KOH (2,5 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилтио)-1H-бензо[d]имидазол-4-

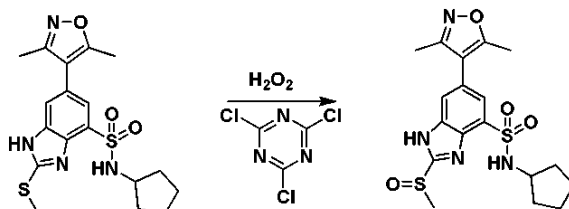
сульфонамида.

$C_{18}H_{22}N_4O_3S_2$ . 407,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 4H).

Пример 5.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-5)



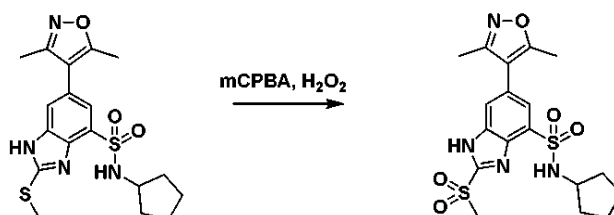
N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метилтио-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (3,4 мг, 0,008 ммоль) растворяли в  $CH_3CN$  (1 мл). К данному раствору добавляли 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (1,5 мг, 0,008 ммоль) и  $H_2O_2$  (0,2 мг, 30% в воде). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

$C_{18}H_{22}N_4O_4S_2$ . 423,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 4H), 1,72-1,44 (m, 4H).

Пример 6.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-6)



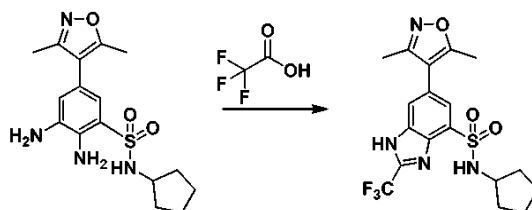
N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (3,4 мг, 0,008 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). К данному раствору добавляли mCPBA (2,6 мг, 0,015 ммоль) и  $H_2O_2$  (1 мг, 30% в воде). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

$C_{18}H_{22}N_4O_5S_2$ . 439,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 4H).

Пример 7.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-7)



2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (20 мг, 0,06 ммоль) растворяли в 4н. HCl (2 мл). К указанному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (65 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамида.

$C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$ . 429,0 (M+1).

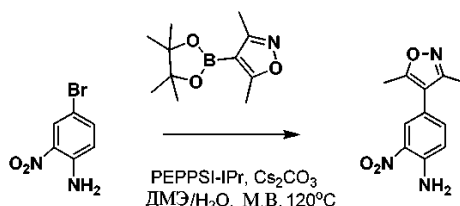
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H),

1,68-1,52 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 4H).

Пример 8.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-8).

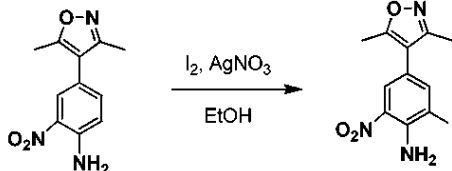
Стадия 1. Получение 4-(3,5-диметилпиразол-4-ил)-2-нитроанилина



Исходное вещество - 4-бром-2-нитроанилин (1 г, 4,6 ммоль) и пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (2 г, 9,2 ммоль) добавляли к смеси растворителей, состоящей из 1,2-диметоксиэтана (12 мл) и воды (6 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPPSI-iPr (312 мг, 0,46 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 г, 13,8 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл×2). Органический растворитель выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали посредством хроматографии на силикагеле (продукт выходит при 50% EtOAc/гексан) с получением 4-(3,5-диметилпиразол-4-ил)-2-нитроанилина в виде твердого желтого вещества.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 234,3 (M+1).

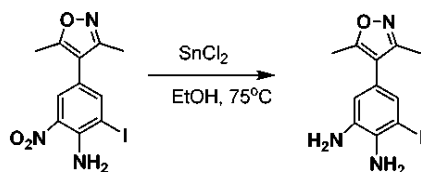
Стадия 2. Получение 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитроанилина



Исходное вещество - 4-(3,5-диметилпиразол-4-ил)-2-нитроанилин (1 г, 4,6 ммоль) добавляли к EtOH (50 мл), к смеси добавляли I<sub>2</sub> (1,4 г, 5,5 ммоль) и AgNO<sub>3</sub> (0,94 г, 5,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали, затем осадок растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (30 мл×2). Органические вещества выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (продукт выходит при 35% EtOAc/гексан) с получением 4-(3,5-диметилпиразол-4-ил)-2-йод-6-нитроанилина в виде твердого оранжевого вещества.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 360,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамина

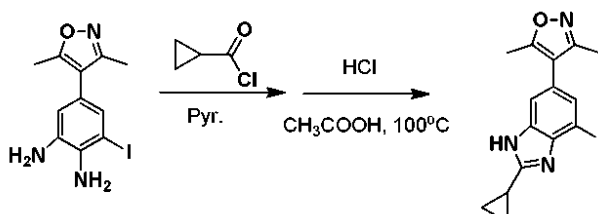


4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитроанилин (0,9 г, 2,5 ммоль) добавляли к EtOH (50 мл), к смеси добавляли SnCl<sub>2</sub> (2,4 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 7 ч. Растворитель выпаривали, затем осадок растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали 1н. NaOH (100 мл×3). Органический растворитель выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (продукт выходит при 60% EtOAc/гексан) с получением 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамина в виде коричневого твердого вещества.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O 330,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Стадия 4. Получение 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола

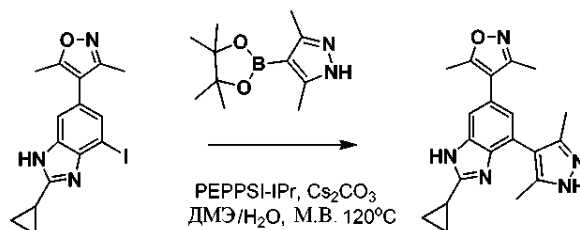


5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (0,92 г, 2,8 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл), к раствору добавляли циклопропилкарбонилхлорид (0,29 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь пе-

ремешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего растворитель выпаривали. Осадок растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и к раствору добавляли соляную кислоту (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Затем кислоту выпаривали под пониженным давлением, и осадок растворяли в ДХМ и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (продукт выходит при 70% EtOAc/гексан) с получением продукта - 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола в виде коричневого твердого вещества.

$C_{15}H_{14}IN_3O$ . 380,1 (M+1).

Стадия 5. Получение 4-(2-циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола



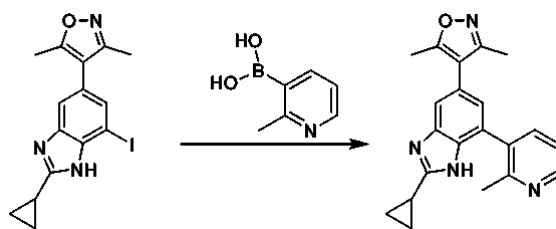
Пинаколовый эфир 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты (29 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (25 мг, 0,066 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле и воде (2/1 мл). К указанной смеси добавляли карбонат цезия (65 мг, 0,2 ммоль) и PEPPSI-iPr (5 мг, 0,0066 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 120°C в течение 30 мин, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением 4-(2-циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,53-1,51 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H).

Пример 9.

4-(2-Циклопропил-7-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-9)



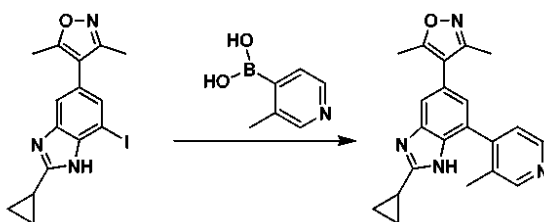
В колбу Смита вместимостью 0,5-2 мл, оснащенную мешалкой, добавляли 2-метилпиридин-3-илбороновую кислоту (0,45 ммоль, 62 мг), 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (37,9 мг, 0,1 ммоль) (пример 8, стадия 4), карбонат калия (0,90 ммоль, 125 мг) и катализатор PEPPSI-iPr (0,01 ммоль, 6,8 мг). Реакционный сосуд закрывали резиновой крышкой с диафрагмой, откачивали воздух и наполняли  $N_2$  три раза, затем добавляли 1,4-диоксан (0,4 мл) и воду (0,1 мл). Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 130°C. После этого органический слой удаляли при помощи шприца, фильтровали и непосредственно вводили для очистки при помощи препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-7-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола в виде соли ТФУ.

$C_{21}H_{20}N_4O$ . 345,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,81 (dd, J=5,7, 1,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=7,8, 5,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H).

Пример 10.

4-(2-Циклопропил-7-(3-метилпиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-10)



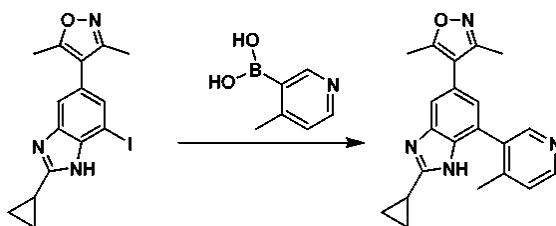
4-(2-Циклопропил-7-(3-метилпиридин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (5,8 мг, 13%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на 3-метилпиридин-4-илбороновую кислоту.

$C_{21}H_{20}N_4O$ . 345,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H).

Пример 11.

4-(2-Циклопропил-7-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-11)



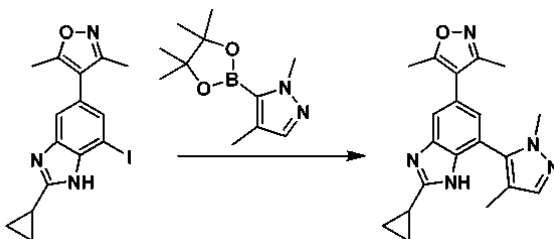
4-(2-Циклопропил-7-(4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (4,4 мг, 9,9%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на 4-метилпиридин-3-илбороновую кислоту.

$C_{21}H_{20}N_4O$ . 345,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,68 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H).

Пример 12.

4-(2-Циклопропил-7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-12)



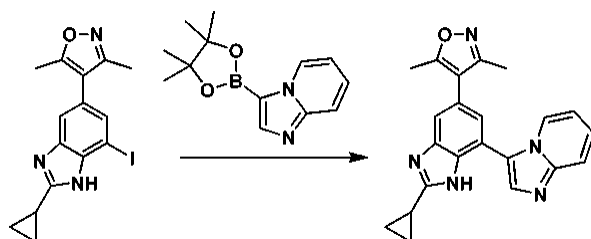
4-(2-Циклопропил-7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (21 мг, 46%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол.

$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59-2,40 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H).

Пример 13.

4-(2-Циклопропил-7-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-13)



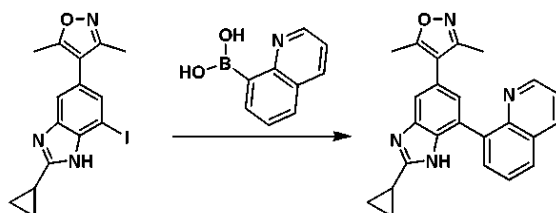
4-(2-Циклопропил-7-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (10 мг, 20%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин.

$C_{22}H_{19}N_5O$ . 370,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (dd, J=6,9, 1,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,47 (ddd, J=7,0, 4,9, 3,3 Гц, 1H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,32 (dd, J=8,2, 3,7 Гц, 2H).

Пример 14.

4-(2-Циклопропил-7-(хинолин-8-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-14)



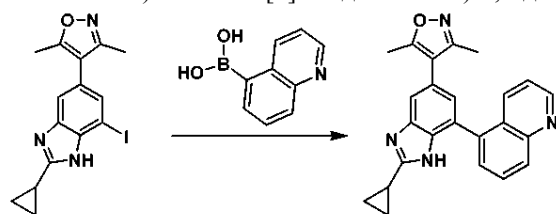
4-(2-Циклопропил-7-(хинолин-8-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1,7 мг, 2,8%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на хинолин-8-илбороновую кислоту.

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (dd, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,0, 7,3 Гц, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H).

Пример 15.

4-(2-Циклопропил-7-(хинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-15)



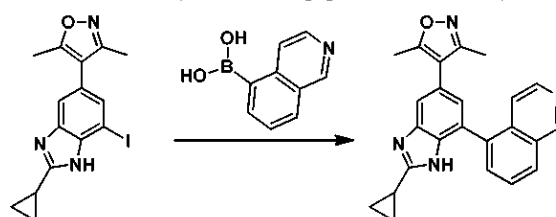
4-(2-Циклопропил-7-(хинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (30 мг, 49%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на хинолин-5-илбороновую кислоту.

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,08 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=18,7, 8,5 Гц, 2H), 8,11 (dd, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=7,1, 1,0 Гц, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (tt, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

Пример 16.

4-(2-Циклопропил-7-(изохинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-16)



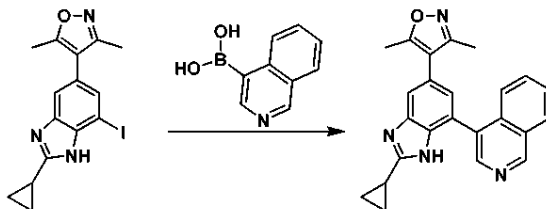
4-(2-Циклопропил-7-(изохинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (26,7 мг, 44%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на изохинолин-5-илбороновую кислоту.

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 8,62 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,53 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 8,29 (dd,  $J=7,2, 1,0$  Гц, 1H), 8,14 (dd,  $J=8,2, 7,3$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,77 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (tt,  $J=8,4, 5,0$  Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Пример 17.

4-(2-Циклопропил-7-(изохинолин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-17)



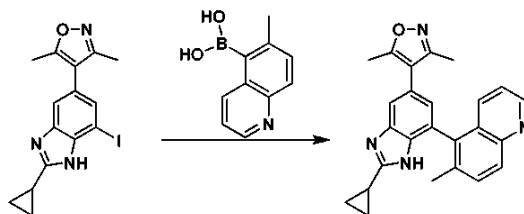
4-(2-Циклопропил-7-(изохинолин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (10,2 мг, 17%) получали в виде соли ТФУ аналогично способу, описанному в примере 9, с заменой 2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на изохинолин-4-илбороновую кислоту.

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,14 (ddd,  $J=8,4, 7,0, 1,3$  Гц, 1H), 8,06 (ddd,  $J=8,2, 7,0, 1,1$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (tt,  $J=8,4, 5,0$  Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H).

Пример 18.

4-(2-Циклопропил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-18)



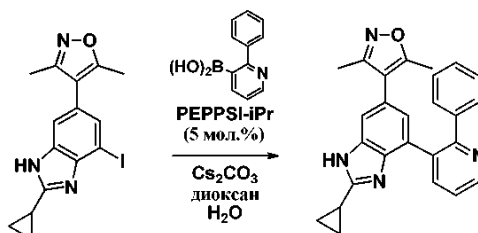
В колбу Смита вместимостью 2-5 мл, оснащенную мешалкой, добавляли 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (3 ммоль, 561 мг), 4-(2-циклопропил-7-йод-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (379 мг, 1 ммоль), карбонат калия (10 ммоль, 1,38 мг) и катализатор PEPPSI-iPr (0,01 ммоль, 68 мг). Реакционный сосуд закрывали резиновой крышкой с диафрагмой, откачивали воздух и наполняли  $N_2$  три раза, затем добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл). Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 мин при  $135^\circ C$ . После этого органический слой удаляли при помощи шприца, фильтровали и непосредственно вводили для очистки при помощи препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ). Затем элюируемую фракцию, содержащую требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении и снова очищали при помощи хроматографии на силикагеле (градиент 0 и 20% метанола в этилацетате) с получением 4-(2-циклопропил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{25}H_{22}N_4O$ . 395,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,48 (dd,  $J=6,9, 1,0$  Гц, 1H), 8,39 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,52 (ddd,  $J=7,0, 4,9, 3,3$  Гц, 1H), 2,51-2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H).

Пример 19.

4-(2-Циклопропил-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-19)



4-(2-Циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (50,0 мг, 0,132 ммоль) обрабатывали 2-фенилпиридин-3-илбороновой кислотой (39,4 мг, 0,198 ммоль, 1,5 экв.),  $2M Na_2CO_3$  (води.) (1 мл) в присутствии PEPPSI iPr (4,5 мг, 0,0066 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) при  $15^\circ C$  в течение 10 мин в микроволновом реакторе. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и EtOAc (70

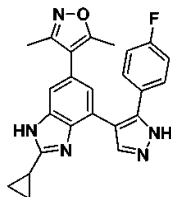
мл), затем смесь фильтровали через Целит (3 г), после чего органический слой отделяли от фильтрата. Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты, на колонке Phenomenex Luna C18) с получением 4-(2-циклопропил-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ . МС. 407,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,87 (dd, J=5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,3, 5,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J=1,7 Гц, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 0,36-1,30 (m, 2H).

Пример 20.

4-(2-Циклопропил-4-(5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-20)



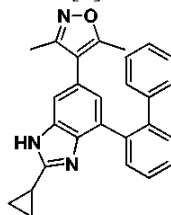
4-(2-Циклопропил-4-(5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19 с применением 5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-илбороновой кислоты.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$ . МС. 414,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 5,3 Гц, 2H), 7,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,42 (tt, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,35 (dt, J=7,5, 4,7 Гц, 2H).

Пример 21.

4-(4-(Бифенил-2-ил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-21)



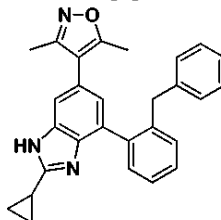
4-(4-(Бифенил-2-ил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением бифенил-2-илбороновой кислоты.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ . МС. 406,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,66-7,09 (m, 11H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

Пример 22.

4-(4-(2-Бензилфенил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-22)



4-(4-(Бензилфенил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением 2-бензилфенилбороновой кислоты.

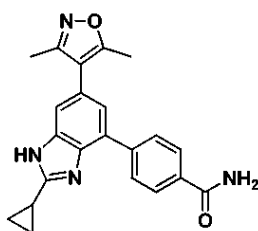
$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ . МС. 420,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,60-7,50 (m, 3H), 7,45 (td, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,21 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 6,67-6,60 (m, 2H), 3,92 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,87 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,53-1,45 (dt, J=8,1, 3,5 Гц, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H).

Пример 23.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)бензамид (1020-23)





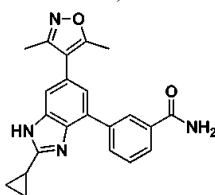
4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)бензамид синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением 4-карбамоилфенилбороновой кислоты.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ . МС. 373,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,1 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,62 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,56-2,48 (tt, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H).

Пример 24.

3-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)бензамид (1020-24)



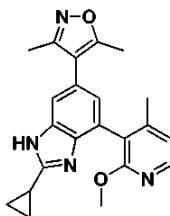
3-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)бензамид синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением 3-карбамоилфенилбороновой кислоты.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ . МС. 373,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Пример 25.

4-(2-Циклопропил-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-25)



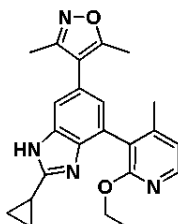
4-(2-Циклопропил-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением 2-метокси-4-метилпиридин-3-илбороновой кислоты.

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ . МС. 374,9 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

Пример 26.

4-(2-Циклопропил-4-(2-этокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-26)



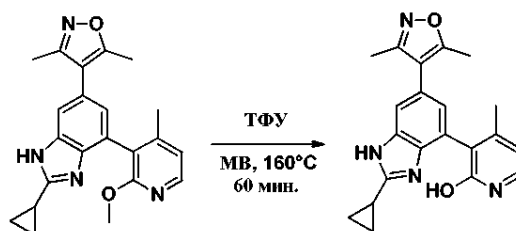
4-(2-Циклопропил-4-(2-этокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 19, с применением 2-этокси-4-метилпиридин-3-илбороновой кислоты

$C_{23}H_{24}N_4O_2$  МС 388,9 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 27.

3-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4-метилпиридин-2-ол (1020-25)



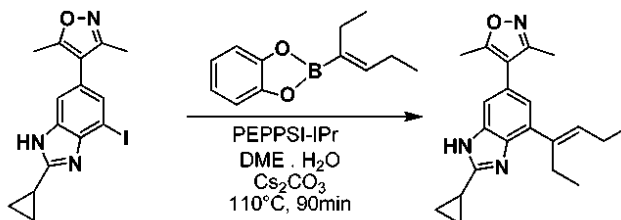
Раствор 4-(2-циклопропил-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (40,0 мг, 0,08189 ммоль) в ТФУ (3 мл) нагревали при 160°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты, на колонке Phenomenex Luna C18) с получением 3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4-метилпиридин-2-ола.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 361,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,59 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,50 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H).

Пример 28.

(E)-4-(2-Циклопропил-4-(гекс-3-ен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-28)



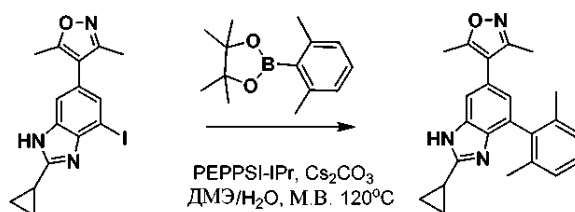
Суспензию 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (100 мг, 0,265 ммоль) (пример 8, стадия 4), катехолового эфира (Z)-3-гексенил-3-бороновой кислоты (81 мг, 0,400 ммоль), карбоната цезия (260 мг, 0,8 ммоль) и PEPPSI-iPr<sup>TM</sup> (18 мг, 0,026 ммоль) в 10 мл ДМЭ: H<sub>2</sub>O (2:1) нагревали при помощи микроволн в запечатанном сосуде при 110°C в течение 90 мин. Затем реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (rf=0,5 в 60% этилацетата в гексанах) позволяла (E)-4-(2-циклопропил-4-(гекс-3-ен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол в виде грязно-белого порошка.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O. 336,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 7,28 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,68 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2,66 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,47-2,17 (m, 9H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 7H), 0,95 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 29.

4-(2-Циклопропил-4-(2,6-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-29)



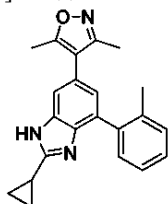
Пинаколовый эфир 2,6-диметилфенилбороновой кислоты (33 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (40 мг, 0,11 ммоль) (пример 8, стадия 4) в 1,2-диметоксиэтаноле и воде (2/1 мл). К смеси добавляли карбонат цезия (107 мг, 0,33 ммоль) и PEPPSI-iPr (8 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 120°C в течение 30 мин, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 4-(2-циклопропил-4-(2,6-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 2H).

Пример 30.

4-(2-Циклопропил-4-о-толил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-30)



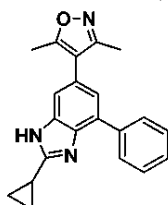
4-(2-Циклопропил-4-о-толил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и 2-метилфенилбороновой кислотой аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{22}H_{21}N_3O$ . 344,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,75 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 2H), 0,97-0,82 (m, 2H).

Пример 31.

4-(2-Циклопропил-4-фенил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-31)



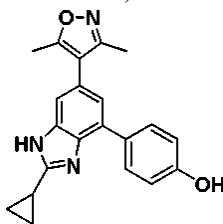
4-(2-Циклопропил-4-фенил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (40 мг, 46%) синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и фенилбороновой кислотой аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{21}H_{19}N_3O$ . 330,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,78 (d, J=53,8 Гц, 2H), 7,54 (t, J=7,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 1,25-1,07 (m, 4H).

Пример 32.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)фенол (1020-32)



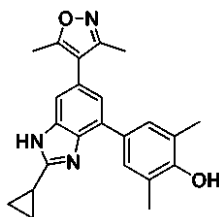
4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)фенол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенолом аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{21}H_{19}N_3O_2$ . 346,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,47 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (d, J=6,2 Гц, 1H), 1,20-1,06 (m, 4H).

Пример 33.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,6-диметилфенил (1020-33)



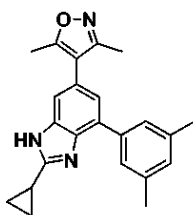
4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,6-диметилфенил синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и пинаколовым эфиром 4-гидрокси-3,5-диметилфенилбороновой кислоты аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{23}H_{23}N_3O_2$ . 374,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,31 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,17 (ddd, J=7,6, 4,0, 2,5 Гц, 4H).

Пример 34.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-34)



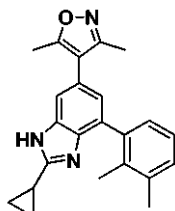
4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и 3,5-метилфенилбороновой кислотой аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,34 (d, J=29,8 Гц, 3H), 7,11 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,44 (d, J=13,2 Гц, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (p, J=6,8 Гц, 1H), 1,23-1,07 (m, 4H).

Пример 35.

4-(2-Циклопропил-4-(2,3-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-35)



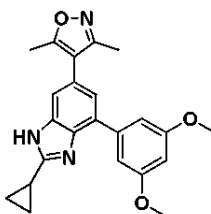
4-(2-Циклопропил-4-(2,3-диметилфенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и 2,3-диметилфенилбороновой кислотой аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,31-7,08 (m, 3H), 6,94 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 4H), 1,24-1,04 (m, 4H).

Пример 36.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-36)



4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и 2-(3,5-диметокси)-фенил-4,4,5,5-тетраметил-(1,3,2)-

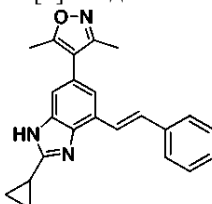
диоксабороланом аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ . 390,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,45-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,65-6,48 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,24-1,05 (m, 4H).

Пример 37.

(E)-4-(2-циклопропил-4-стирил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-37)



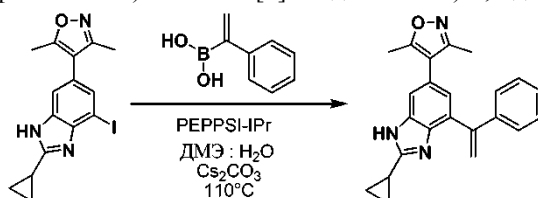
(E)-4-(2-Циклопропил-4-стирил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и транс-2-фенилвинилбороновой кислотой аналогично способу, описанному в примере 29.

$C_{23}H_{21}N_3O$ . 356,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77-7,64 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,33-7,24 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,33-1,16 (m, 4H).

Пример 38.

4-(2-Циклопропил-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-38)



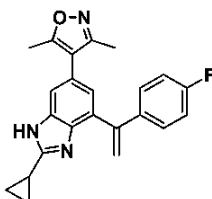
Суспензию 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (100 мг, 0,265 ммоль) (пример 8, стадия 4), 1-фенилвинилбороновой кислоты (59 мг, 0,400 ммоль), карбоната цезия (260 мг, 0,8 ммоль) и PEPPSI- $iPr^{TM}$  (18 мг, 0,026 ммоль) в 10 мл ДМЭ:  $H_2O$  (2:1) нагревали при помощи микроволн в запечатанном сосуде при  $110^\circ C$  в течение 90 мин. Затем реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле ( $rf=0,6$  в 60% этилацетата в гексанах) позволяла получить 4-(2-циклопропил-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол.

$C_{23}H_{21}N_3O$ . 356,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,59 (br, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (br, 1H), 1,14-1,03 (m, 4H).

Пример 39.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-фторфенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-39)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-фторфенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и пинаколовым эфиром 1-(4-фторфенил)винилбороновой кислоты аналогично способу, описанному в примере 38.

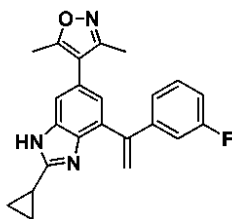
$C_{23}H_{20}FN_3O$ . 374,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,61-7,24 (m, 3H), 7,09 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33-2,10 (m, 4H), 1,27-1,07 (m, 4H).

$^{19}F$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -116,27.

Пример 40.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(3-фторфенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-40)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(3-фторфенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и пинаколовым эфиром 1-(3-фторфенил)винилбороновой кислоты аналогично способу, описанному в примере 38.

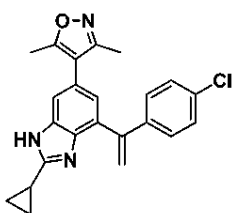
$C_{23}H_{20}FN_3O$ . 374,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,46-7,30 (m, 2H), 7,23-7,01 (m, 3H), 6,89 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 5,99 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 4H), 1,19-1,09 (m, 4H).

$^{19}F$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -116,09.

Пример 41.

4-(4-(1-(4-Хлорфенил)винил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-41)



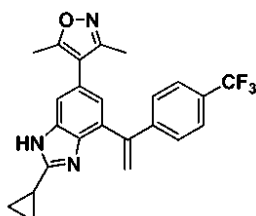
4-(4-(1-(4-Хлорфенил)винил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и пинаколовым эфиром 1-(4-хлорфенил)винилбороновой кислоты аналогично способу, описанному в примере 38.

$C_{23}H_{20}ClN_3O$ . 390,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,44-7,32 (m, 5H), 6,91 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 5,97 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,67 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,17 (d,  $J=6,7$  Гц, 4H).

Пример 42.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-42)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (пример 8, стадия 4) и пинаколовым эфиром 1-(4-трифторметилфенил)-винилбороновой кислоты аналогично способу, описанному в примере 38.

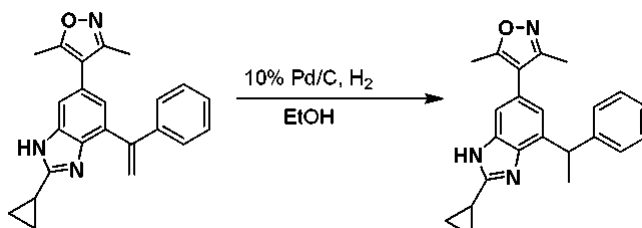
$C_{24}H_{20}F_3N_3O$ . 424,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,77 (d,  $J=48,9$  Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 1,18-1,00 (m, 4H).

$^{19}F$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -64,6.

Пример 43.

4-(2-Циклопропил-4-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-43)



Суспензию 4-(2-циклопропил-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола

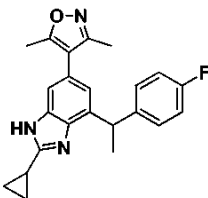
(50 мг, 0,141 ммоль) (пример 38) и 10% палладия на углеводе (10 мг) в 5 мл этанола продували газообразным водородом и оставляли для перемешивания в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, и растворители выпаривали. Очистка на силикагеле ( $\eta_{\text{r}}=0,6$  в 60% этилацетата в гексанах) позволяла получить 4-(2-циклопропил-4-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ . 358,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4-7,2 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 4,41 (br, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (br, 1H), 1,74 (d, 3H,  $J=7,2$  Гц), 1,24 (br, 1H), 1,05 (m, 4H).

Пример 44.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-фторфенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-44)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-фторфенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем восстановления 4-(2-циклопропил-4-(1-(4-фторфенил)винил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (пример 39) аналогично способу, описанному в примере 43.

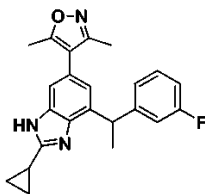
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$ . 376,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,45-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (t,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (d,  $J=3,2$  Гц, 4H), 1,70 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,20-1,06 (m, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -119,6.

Пример 45.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(3-фторфенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-45)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(3-фторфенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем восстановления 4-(2-циклопропил-4-(1-(3-фторфенил)винил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (пример 40) аналогично способу, описанному в примере 43.

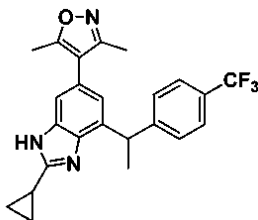
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}$ . 376,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,34-7,23 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,93 (dt,  $J=8,6, 4,5$  Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 1,75 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,41 (s, 1H), 1,22-1,13 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -116,1.

Пример 46.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-46)



4-(2-Циклопропил-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол получали путем восстановления 4-(2-циклопропил-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)винил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (пример 42) аналогично способу, описанному в примере 43.

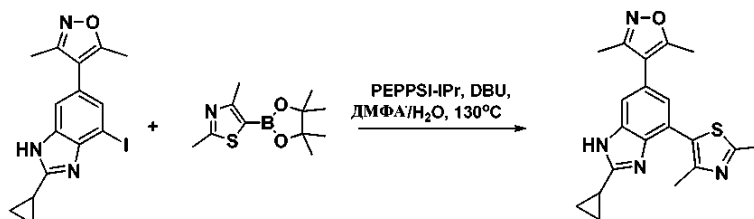
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . 426,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,60-7,47 (m, 4H), 7,23 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,86 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 4H), 1,76 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,20-1,11 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -64,6.

Пример 47.

4-(2-Циклопропил-4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-47)



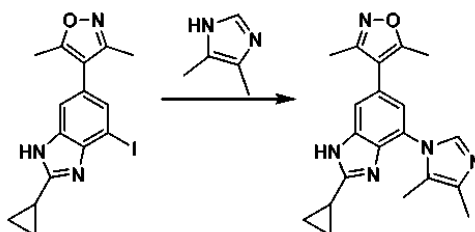
К смеси 2-циклопропил-4-йод-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензимидазола (30 мг, 0,079 ммоль) (пример 8, стадия 4), 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазола (38 мг, 0,158 ммоль) и DBU (75 мкл, 0,50 ммоль) в атмосфере азота добавляли ДМФА (1,6 мл) и воду (0,8 мл) и затем Pd-катализатор PEPPSI-iPr (6 мг, 0,008 ммоль). Реакционную смесь закрывали пробкой, нагревали до 130°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Смесь разделяли между водой и этилацетатом, водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом и комбинированную органическую фазу промывали 1 М водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, соевым раствором, высушивали, фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 0,1% ТФУ-содержащим ацетонитрилом/водой с получением 4-(2-циклопропил-4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS. 365,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,73 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (m, 4H).

Пример 48.

4-(2-Циклопропил-4-(4,5-диметил-1Н-имидазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-48)



Суспензию 4-(2-циклопропил-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (35 мг, 0,13 ммоль) (пример 8, стадия 4), 4,5-диметилимидазола (50 мг), Cu<sub>2</sub>O (1 мг, 0,007 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролина (3 мг, 0,012 ммоль), карбоната цезия (41 мг, 0,126 ммоль) и PEG-3350 (20 мг) в бутронитриле (1 мл) нагревали при 120°C в течение 72 ч. Затем растворитель удаляли и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(4,5-диметил-1Н-имидазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

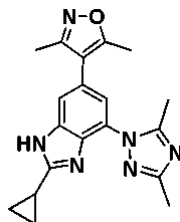
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O. 348,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 9,34 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).

Соединения (1020-49), (1020-50), (1020-51), (1020-52), (1020-53), (1020-54), (1020-55) и (1020-56) были получены аналогично способу, описанному в примере 48, путем замещения 4,5-диметилимидазола подходящим коммерчески доступным гетероциклом.

Пример 49.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-49)



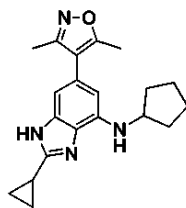
C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. 349,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (m, 4H).



Пример 50.

N-Циклопентил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (1020-50)

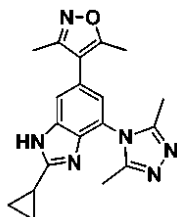


$C_{20}H_{24}N_4O$ . 337,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  6,76 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,75 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 12H).

Пример 51.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-51)

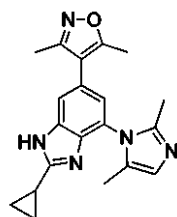


$C_{19}H_{20}N_6O$ . 349,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  10,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (m, 4H).

Пример 52.

4-(2-Циклопропил-4-(2,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-52)

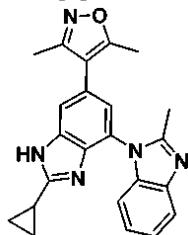


$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Пример 53.

4-(2'-Циклопропил-2-метил-1'H-1,4'-дibenзо[d]имидазол-6'-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-53)



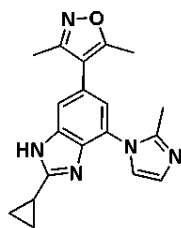
$C_{23}H_{21}N_5O$ . 384,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Пример 54.

4-(2-Циклопропил-4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-54)

029091

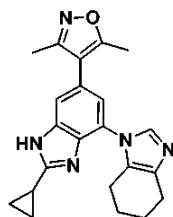


$C_{19}H_{19}N_5O$ . 334,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 4H).

Пример 55.

4-(2'-Циклопропил-4,5,6,7-тетрагидро-1'-Н-1,4'-бисбензо[d]имидазол-6'-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-55)

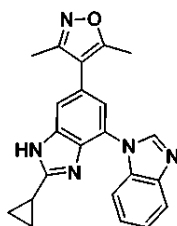


$C_{22}H_{23}N_5O$ . 374,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  9,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Пример 56.

4-(2'-Циклопропил-1'-Н-1,4'-бисбензо[d]имидазол-6'-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-56)

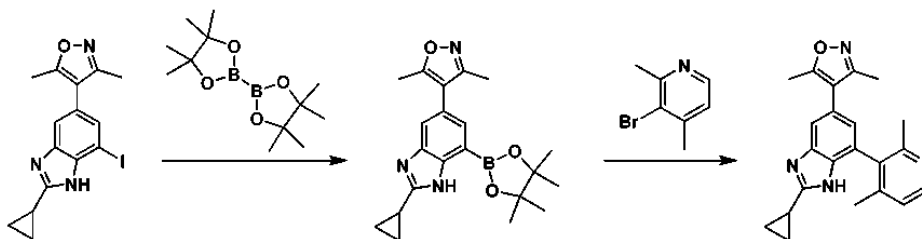


$C_{22}H_{19}N_5O$ . 370,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Пример 57.

4-(2'-Циклопропил-7-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-1'-Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-57)



В колбу Смита вместимостью 10 мл, оснащенную мешалкой, добавляли 4-(2-циклопропил-4-йод-1'-Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (758 мг, 2 ммоль), (пример 8, стадия 4) бис-(пинаколато)дибор (2,54 г, 10 ммоль), 6-метилхиолин-5-илбороновую кислоту (758 ммоль, 8 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (146 мг, 0,2 ммоль) и карбонат калия (1,96 г, 20 ммоль). Затем добавляли 1,4-диоксан, и реакционный сосуд закрывали резиновой крышкой с диафрагмой, откачивали воздух и наполняли  $N_2$  три раза. Затем реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при  $100^\circ C$  и затем 6 ч при  $110^\circ C$ . После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали, промывали водой (100 мл) и затем соевым раствором (50 мл), и высушивали над безводным сульфатом магния. Затем указанную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного 4-(2-циклопропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1'-Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{15}H_{17}BN_3O_3$ . 298,1 ((M-Пинакол)+1).

Неочищенный

4-(2-циклопропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1'-Н-

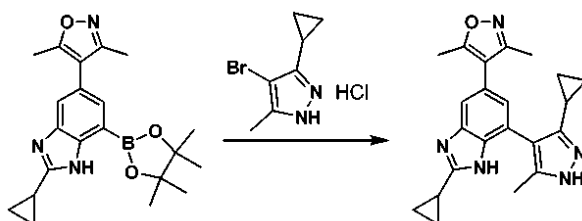
бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (280 мг неочищенной смеси, ~0,2 ммоль) с предыдущей стадии добавляли в колбу Смита вместимостью 0,5-2 мл, оснащенную мешалкой. В реакционный сосуд добавляли 3-бром-2,4-диметилпиридин (112 мг, 0,06 ммоль), карбонат калия (276 мг, 2 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (13,6 мг, 0,02 ммоль), 1,4-диоксан (0,8 мл) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 45 мин при 135°C, после чего органический слой удаляли при помощи шприца, фильтровали и непосредственно вводили для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-7-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола (34 мг) в виде соли ТФУ.

$C_{22}H_{22}N_4O$ . 359,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,69 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H).

Пример 58.

4-(2-Циклопропил-7-(3-циклопропил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-58)



Неочищенный

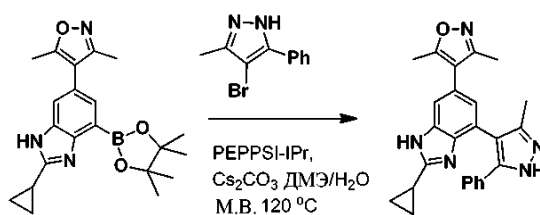
4-(2-циклопропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (729 мг неочищенной смеси, ~0,5 ммоль) (пример 57) добавляли в колбу Смита вместимостью 2-5 мл, оснащенную мешалкой. В реакционный сосуд добавляли 4-бром-3-циклопропил-5-метил-1H-пиразола гидрохлорид (355,5 мг, 1,5 ммоль), карбонат калия (690 мг, 5 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (34 мг, 0,05 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 135°C, после чего органический слой удаляли при помощи шприца, фильтровали и непосредственно вводили для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-7-(3-циклопропил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола в виде соли ТФУ.

$C_{22}H_{23}N_5O$ . 374,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,64 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,53-2,39 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,02-0,73 (m, 4H).

Пример 59.

4-(2-Циклопропил-4-(3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-59)



Неочищенный

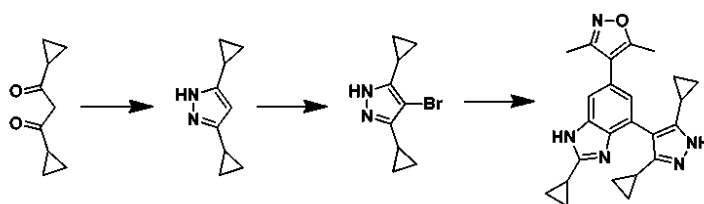
4-(2-циклопропил-7-(3-циклопропил-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (74 мг, 0,05 ммоль) (пример 57) и 4-бром-3-метил-5-фенил-1H-пиразол (36 мг, 0,15 ммоль) добавляли к смеси растворителей, состоящей из 1,2-диметоксэтана (2 мл) и воды (1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPPSI-iPr (4 мг, 0,005 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (72 мг, 0,2 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь выпаривали, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением 4-(2-циклопропил-4-(3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{25}H_{23}N_5O$ . 410,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,61 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,26 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,51-1,48 (m, 2H), 3,34 (s, 2H).

Пример 60.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-дициклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-60)



## Стадия 1.

1,3-Дициклопропилпропан-1,3-дион (1,1 г, 7,23 ммоль) перемешивали при 0°C в EtOH (25 мл) и медленно добавляли гидразин (0,232 г, 7,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч летучие вещества удаляли, осадок перемешивали с EtOAc, и органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (гексаны этилацетат 0-100%) позволяла получить 3,5-дициклопропил-1H-пиразол.

## Стадия 2.

3,5-Дициклопропил-1H-пиразол (1,0 г, 6,79 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и приводили во взаимодействие с NBS (1,209 г, 6,79 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч летучие вещества удаляли, осадок перемешивали с EtOAc и органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (гексаны этилацетат 0-100%) позволяла получить 4-бром-3,5-дициклопропил-1H-пиразол.

## Стадия 3.

4-Бром-3,5-дициклопропил-1H-пиразол вступал в реакцию при стандартных условиях Сузуки с 4-(2-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом (см. пример 59) с получением 4-(2-циклопропил-4-(3,5-дициклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

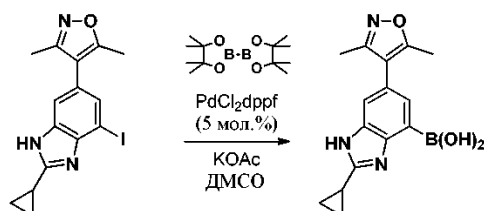
$C_{25}H_{23}N_5O$ . 400,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 8H), 0,74 (m, 6H).

## Пример 61.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)хинолин-2-(1H)-он (1020-61)

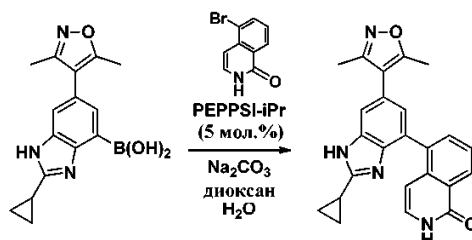
Стадия 1. Получение 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-илбороновой кислоты



4-(2-Циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (300,0 мг, 0,791 ммоль) (пример 8, стадия 4) обрабатывали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) (301,3 мг, 1,1865 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (232,9 мг, 2,373 ммоль, 3,0 экв.) в присутствии PdCl<sub>2</sub>dppf (28,9 мг, 0,03955 ммоль, 0,05 экв.) в ДМСО (5 мл) при 170°C в течение 30 мин на масляной бане. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и EtOAc (70 мл). Раствор полностью фильтровали через целит (3 г) и затем органический слой отделяли от фильтрата. Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты, на колонке Phenomenex Luna C18) с получением 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-илбороновой кислоты.

$C_{15}H_{16}BN_3O_3$ : МС. m/z 297,9 (M+1).

Стадия 2. Получение 5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)изохинолин-1(2H)-она



2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-илбороновую кислоту (47,1

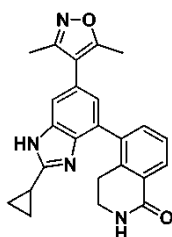
мг, 0,1585 ммоль) обрабатывали 5-бромхинолин-2(1H)-оном (106,5 мг, 0,4755 ммоль, 3,0 экв.), 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) (1 мл) в присутствии PEPSI iPr (5,3 мг, 0,007925 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) при 150°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и EtOAc (70 мл). Раствор полностью фильтровали через Целит (3 г), и затем органический слой отделяли от фильтрата. Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты, на колонке Phenomenex Luna C18) и хроматографии на силикагеле (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=3:97-10:90) с получением 5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)изохинолин-1(2H)-она.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. m/z 396,9 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,3, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,35 (d, J=7,3, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 4H).

Пример 62.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (1020-62)



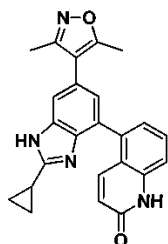
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 399,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,41 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,96-2,64 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,07 (квин., J=7,0 Гц, 1H), 1,20-1,07 (d, J=7,0 Гц, 4H).

Пример 63.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)хинолин-2(1H)-он (1020-63)



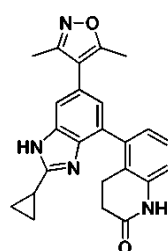
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)хинолин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бромхинолин-2(1H)-она.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 397,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,68 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (квин., J=7,0 Гц, 1H), 1,13 (d, J=7,0 Гц, 4H).

Пример 64.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (1020-64)



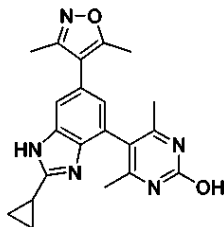
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ . МС. 399,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,41 (br s, 1H), 7,29 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 2,91-2,60 (m, 2H), 2,55-2,45 (br m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,12 (d, J=7,4 Гц, 4H).

Пример 65.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-ол (1020-65)



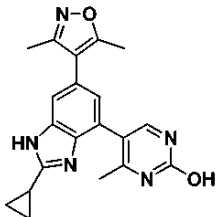
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4,6-диметилпиримидин-2-ол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-4,6-диметилпиримидин-2-ола.

$C_{21}H_{21}N_5O_2$ . МС. 376,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР ( $CD_3CN$ )  $\delta$  7,81 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

Пример 66.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4-метилпиримидин-2-ол (1020-66)



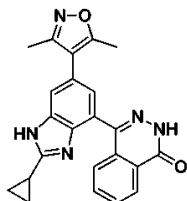
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-4-метилпиримидин-2-ол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-4-метилпиримидин-2-ола.

$C_{20}H_{19}N_5O_2$ . МС. 362,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР ( $CD_3CN$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,49 (квин., J=6,7 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 4H).

Пример 67.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)фалазин-1(2H)-он (1020-67)



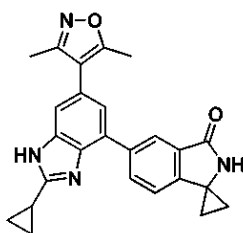
4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)фалазин-1(2H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 4-бромфалазин-1(2H)-она.

$C_{23}H_{19}N_5O_2$ . МС. 398,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (td, J=7,5, 1,4 Гц, 2H), 7,92 (td, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (d, 1,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H).

Пример 68.

5'-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он (1020-68)



5'-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением трифторметансульфоната 3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ила.

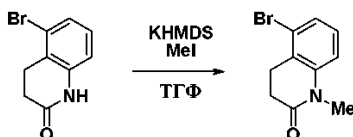
$C_{25}H_{22}N_4O_2$ . МС. 411,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,05 (br s, 1H), 7,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08-2,16 (s, 1H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 4H).

Пример 69.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (1020-68)

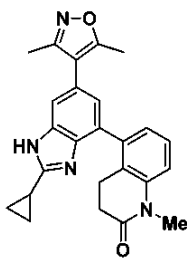
Стадия 1.



5-Бром-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (300,0 мг, 1,327 ммоль) подвергали воздействию KHMDS (1,33 мл, 1,327 ммоль, 1,0 экв., 1 М раствор в ТГФ) в ТГФ (3 мл) в атмосфере азота при  $-78^\circ C$  в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор MeI (367,7 мг, 2,654 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (1 мл) при той же температуре. Затем реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл). Смесь полностью экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (30 мл $\times$ 3). Полученный органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH: $CH_2Cl_2$ =0:100-1:99) с получением 5-бром-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она.

$C_{10}H_{10}BrNO$ : МС. m/z 240,0 (M-1), 242,0 (M+1).

Стадия 2. Получение 5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она



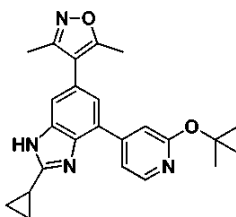
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 4-бром-2-трет-бутоксипиридина.

$C_{25}H_{24}N_4O_2$ . МС. m/z 413,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H).

Пример 70.

4-(4-(2-трет-Бутоксипиридин-4-ил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-70)



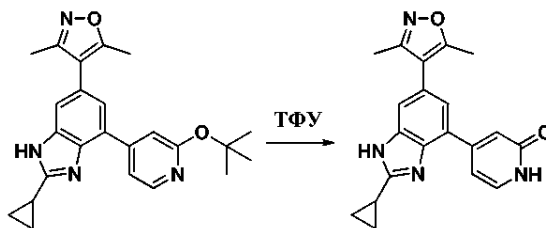
4-(4-(2-трет-Бутоксипиридин-4-ил)-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 4-бром-2-трет-бутоксипиридина.

$C_{24}H_{26}N_4O_2$ . МС. 403,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,21 (br s, 1H), 7,50-7,30 (br m, 2H), 7,30-7,10 (br m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (квин., J=7,0 Гц, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,16 (d, J=7,0 Гц, 4H).

Пример 71.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пиридин-2-ол (1020-71)



4-(4-(2-трет-Бутоксипиридин-4-ил)-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (10,1 мг, 0,0251 ммоль) растворяли в ТФУ (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пиридин-2-ола.

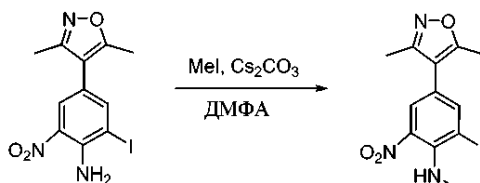
$C_{20}H_{18}N_4O_2$ . МС. m/z 347,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,8 Гц, OH), 7,55 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H).

Пример 72.

N-(4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитрофенил)-N-метилциклопропанкарбоксамид (1020-72)

Стадия 1. Получение 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-N-метил-6-нитроанилина

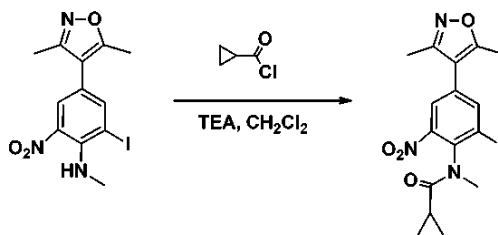


В колбу, содержащую 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитроанилин (1000 мг, 2,78 ммоль, 1 экв.) (см. пример 8, стадия 2), добавляли ДМФА (15 мл, 0,2 М) перед добавлением карбоната цезия (1,4 г, 4,17 ммоль, 1,5 экв.) и йодметана (260 мкл, 4,17 ммоль, 1,5 экв.). Через 1 ч реакционную смесь гасили водой и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-йод-N-метил-6-нитроанилина.

ЖХМС (m/z+1) 373,85.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81 (t, J=3,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,1 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 (d, J=16,8 Гц, 3H), 2,26 (d, J=14,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Получение N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитрофенил)-N-метилциклопропанкарбоксамид



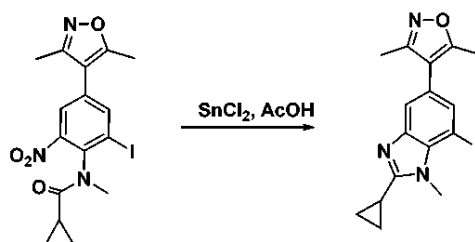
В колбу, содержащую 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-йод-N-метил-6-нитроанилин (300 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.), добавляли метилендихлорид (8 мл, 0,1 М) и ТЕА (335 мкл, 2,42 ммоль, 3 экв.). При 0°C добавляли хлорид циклопропанкарбонила (110 мкл, 1,21 ммоль, 1,5 экв.). Реакция была завершена через 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным  $NH_4Cl$ . После высушивания посредством  $MgSO_4$  ее фильтровали и концентрировали досуха. Продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитрофенил)-N-метилциклопропанкарбоксамид.



N-метилциклопропанкарбоксиамида.

ЖХМС (m/z+1) 442,06.

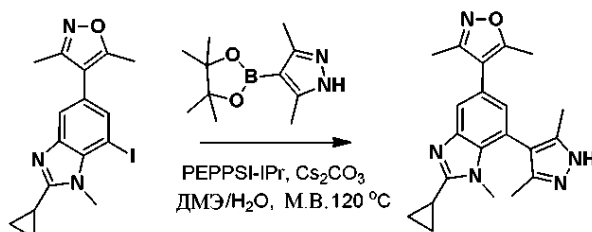
Стадия 3. Получение 4-(2-циклопропил-7-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола



Во флакон для микроволнового реактора, содержащий N-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-6-нитрофенил)-N-метилциклопропанкарбоксиамид (110 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), добавляли AcOH (5 мл, 0,25 М) и хлорид олова(II) (86 мг, 0,45 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали в течение 90 мин при 120°C. Реакционную смесь затем перемешивали в 2н. растворе NaOH в течение 20 мин перед разделением между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением 4-(2-циклопропил-7-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 394,05.

Стадия 4. Получение 4-(2-циклопропил-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола



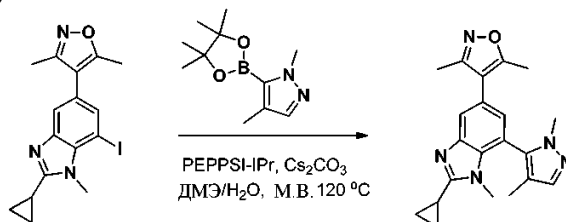
Во флакон для микроволнового реактора, содержащий 4-(2-циклопропил-7-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (4 мг, 0,01 ммоль, 1 экв.), добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (6 мг, 0,025 ммоль, 2,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 мг, 0,04 ммоль, 4 экв.) и катализатор PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr (0,8 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>О (20 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 140°C. Спустя 1 ч реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и затем проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 362,22.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H).

Пример 73.

4-(2-Циклопропил-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-73)



Во флакон для микроволнового реактора, содержащий 4-(2-циклопропил-7-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (22 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.), добавляли 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (31 мг, 0,14 ммоль, 2,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 мг, 0,22 ммоль, 4 экв.) и катализатор PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr (4 мг, 0,006 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>О (4 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 120°C. Спустя 1 ч реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и затем проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

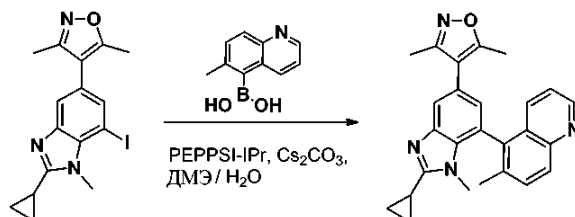
ЖХМС (m/z+1) 362,24.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,70-3,58 (m,

3H), 3,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,20-1,04 (m, 4H).

Пример 74.

4-(2-Циклопропил-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-74)



Во флакон для микроволнового реактора, содержащий 4-(2-циклопропил-7-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (22 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.), добавляли 3,5-6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (26 мг, 0,14 ммоль, 2,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 мг, 0,22 ммоль, 4 экв.) и катализатор PEPPSI™-iPr (4 мг, 0,006 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>O (4 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 120°C. Спустя 1 ч реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и затем проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

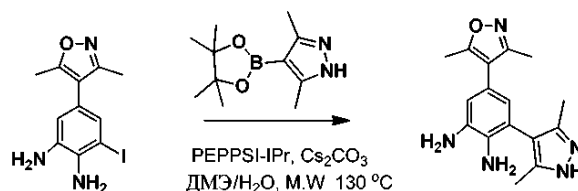
ЖХМС (m/z+1) 409,52.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 6,87 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (d, J=9,3 Гц, 6H), 1,99 (d, J=8,6 Гц, 1H), 1,07-0,93 (m, 4H).

Пример 75.

4-(2-Циклобутил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-75).

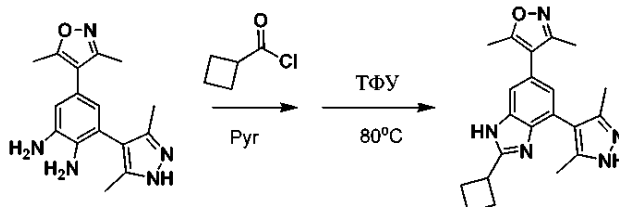
Стадия 1. Получение 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина



Пинаколовый эфир 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты (1,35 г, 6,08 ммоль) добавляли к раствору 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамина (500 мг, 1,52 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле и воде (8/4 мл). К смеси добавляли карбонат цезия (2,5 г, 7,6 ммоль) и PEPPSI-iPr (103 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 130°C в течение 60 мин, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O. 298,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2-циклобутил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола



3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (50 мг, 0,17 ммоль) растворяли в пиридине (1 мл). К указанному раствору добавляли циклобутилкарбонилхлорид (20 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель выпаривали под вакуумом, добавляли ТФУ (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Затем растворитель удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 4-(2-циклобутил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

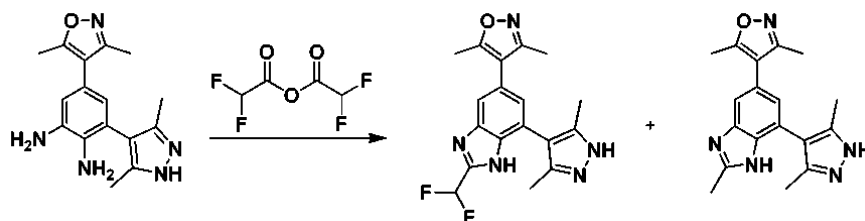
C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O. 362,3 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,77 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H).

Примеры 76 и 77.

4-(2-(Дифторметил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-76) и

4-(7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-77)



В круглодонную колбу при перемешивании добавляли 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (52,5 мг, 0,18 ммоль) (см. пример 75, стадия 1) и метиленхлорид (1 мл). К указанному раствору добавляли дифторуксусный ангидрид (25 мкл, 0,198 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания при комнатной температуре на 1 ч, после чего добавляли 5 мл ТФУ. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником 18 ч, затем концентрировали под вакуумом. Затем осадок смешивали с метанолом и вводили для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением двух продуктов:

4-(2-(дифторметил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола:

$C_{18}H_{17}F_2N_5O$ . 358,1 (M+1);

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,05 (td, J=53,4, 0,8 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 6H), 2,32 (s, 3H);

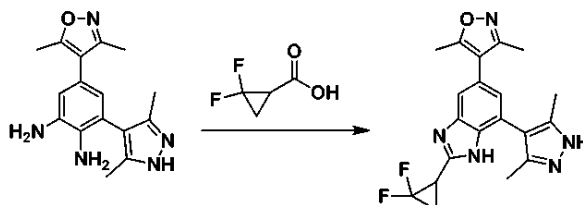
4-(7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола:

$C_{18}H_{19}N_5O$ . 322,1 (M+1);

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,72 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

Пример 78.

4-(2-(2,2-Дифторциклопропил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-78)



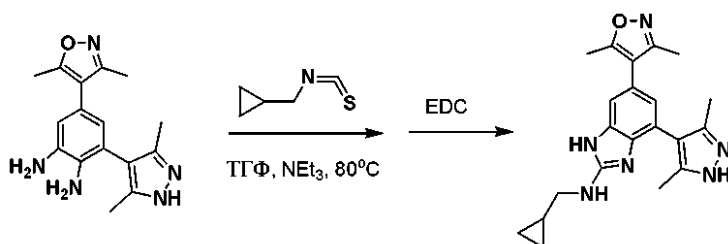
К перемешиваемому раствору 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина (52,5 мг, 0,18 ммоль) (см. пример 75, стадия 1) в ДМФА (1 мл) добавляли 2,2-дифторциклопропанкарбоновую кислоту (24,2 мг, 0,198 ммоль), DIPEA (157 мкл, 0,9 ммоль) и НАТУ (150 мг, 0,396 ммоль). Указанный раствор оставляли для перемешивания на 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли 2 мл ТФУ, и раствор нагревали до 80°C в течение 18 ч. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, фильтровали и очищали при помощи препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini C18, градиент от 5 до 50% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-7-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{20}H_{19}F_2N_5O$ . 384,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,66 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Пример 79.

N-(Циклопропилметил)-4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-79)



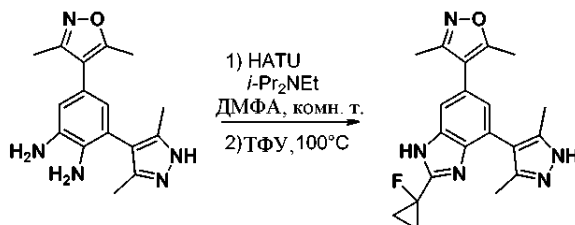
3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (20 мг, 0,07 ммоль) (пример 75, стадия 1) растворяли в ТГФ (1 мл). К данному раствору добавляли циклопропилметила изотиоцианат (9 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламин (93 мкл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, после чего добавляли хлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида водорода (30 мг, 0,16 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем растворитель выпаривали под вакуумом, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением N-(циклопропилметил)-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амина.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O. 377,3 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (s, 3H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 2H).

Пример 80.

4-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-фторциклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-80)



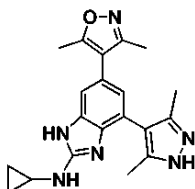
3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (20,0 мг, 0,0673 ммоль) (см. пример 75, стадия 1) подвергали воздействию 1-дифторциклопропанкарбоновой кислоты (7,0 мг, 0,0673 ммоль, 1,0 экв.), HATU (30,7 мг, 0,0808 ммоль, 1,2 экв.) и *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,3 мл) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли ТФУ (3 мл), и смесь нагревали при 100°C в течение 15 мин. После удаления ТФУ при пониженном давлении реакционную смесь гасили соевым раствором (30 мл). Смесь полностью экстрагировали AcOEt (30 мл×3). Полученный органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc:MeOH=100:0 к 90:10).

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O. 366,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,47 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H).

Пример 81.

N-Циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-81)



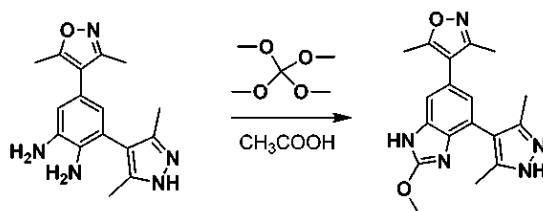
N-Циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин получали аналогично способу, описанному в примере 79, с заменой циклопропилметила изотиоцианата на изотиоцианатоциклопропан.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. 363,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H).

Пример 82.

4-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-82)



3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (60 мг, 0,2 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл). К данному раствору добавляли тетраметилортокарбонат (55 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до выпаривания растворителя под вакуумом, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением

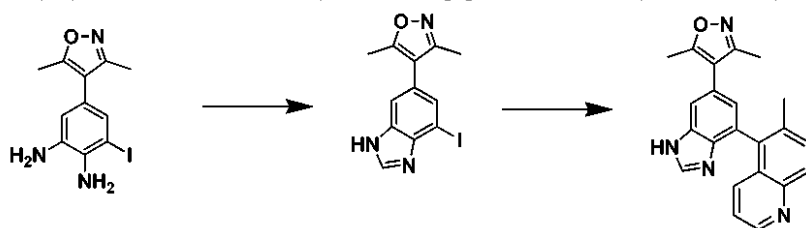
4-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (8 мг, 12%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ . 338,3 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Пример 83.

3,5-Диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-83)



Стадия 1.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (1,39 г) растворяли в муравьиной кислоте и нагревали до кипения в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли, осадок смешивали с EtOAc и органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (гексаны этилацетат 0-100%) позволяла получить 4-(4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол.

Стадия 2.

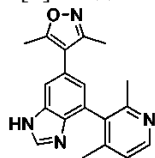
4-(4-Йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (0,1 г, 0,3 ммоль) вступал в реакцию с (6-метилхинолин-5-ил)бороновой кислотой (0,275 г, 1,47 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (0,02 г, 0,03 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,3 г, 0,9 ммоль) в диоксане/воде (4/2 мл, дегазирована аргонном) при 130°C в микроволновом реакторе. Водный слой отбрасывали, летучие вещества удаляли и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ (5-100%,  $\text{H}_2\text{O}$ -MeCN, 0,1% HCl) с получением 3,5-диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазола.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ . 355,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 9,07 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (d, J=3,0 Гц, 6H).

Пример 84.

4-(4-(2,4-Диметилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-84)



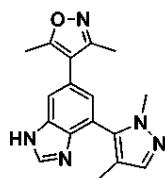
Соединение (1020-84) синтезировали аналогично способу, описанному в примере 83, стадия 2, с применением (2,4-диметилпиридин-3-ил)бороновой кислоты.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ . 319,2.1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,43 (s, 1H), 9,09 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 4,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (d, J=3,0 Гц, 6H).

Пример 85.

4-(4-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-85)



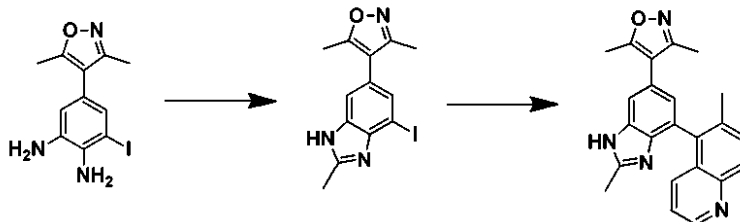
Соединение (1020-85) синтезировали аналогично способу, описанному в примере 83, стадия 2, с применением пинаколового эфира (1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты.

$C_{17}H_{17}N_5O$ . 308,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Пример 86.

3,5-Диметил-4-(2-метил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-86)



Стадия 1.

4-(4-Иод-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1,43 г, >95%) получали с применением уксусной кислоты в примере 83, стадия 1, и нагревания с обратным холодильником в течение 12 ч.

Стадия 2.

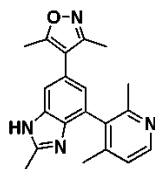
Продукт со стадии 1 использовали согласно той же методике, что в примере 83, стадия 2, с получением 3,5-диметил-4-(2-метил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазола.

$C_{23}H_{20}N_4O$ . 0,035 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  9,56 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,93 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=8,6, 5,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Пример 87.

4-(4-(2,4-Диметилпиридин-3-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-87)



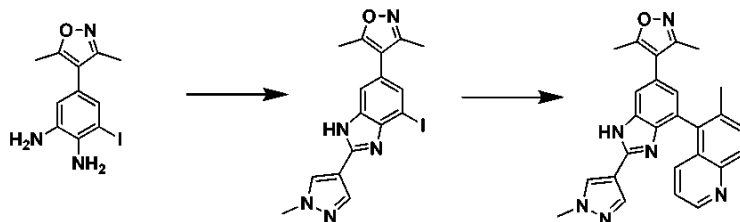
Соединение (1020-87) синтезировали согласно способу, описанному в примере 86, стадия 1, для получения промежуточного соединения и применения указанного соединения согласно способу, описанному в примере 84, с получением конечного продукта.

$C_{20}H_{20}N_4O$ . 332,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,84 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Пример 88.

3,5-Диметил-4-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-88)



Стадия 1.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (0,1 г, 0,336 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре с 1-метил-1H-пиразол-4-карбонилхлоридом (0,048 г, 0,336 ммоль) в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли и осадок очищали путем препаративной

ВЭЖХ (5-100%, H<sub>2</sub>O-MeCN, 0,1% HCl) с получением 4-(4-йод-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

Стадия 2.

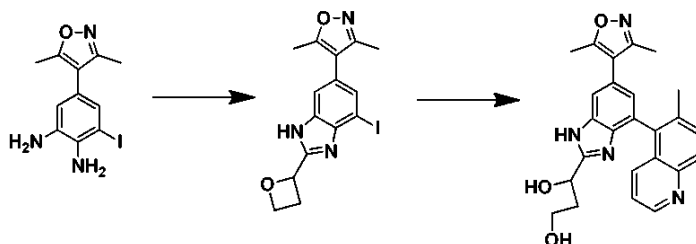
Соединение (1020-88) получали, используя продукт стадии 1 и (6-метилхиолин-5-ил)бороновую кислоту аналогично способу, описанному в примере 83, стадия 2.

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. 435,21 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,94 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,3 Гц, 2H), 7,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,50 (dd, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,47 (s, 17H), 2,47 (s, J=12,2 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Пример 89.

1-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхиолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-1,3-диол (1020-89)



Стадия 1.

2-Оксетанкарбоновую кислоту (0,77 г, 2,36 ммоль) и CDI (0,858 г, 3,45 ммоль) растворяли в MeCN (4 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К раствору добавляли 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (0,77 г, 2,36 ммоль) в MeCN (4 мл), перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре и 1 день при 70°C. Летучие вещества удаляли и осадок очищали путем препаративной ВЭЖХ (5-100%, H<sub>2</sub>O-MeCN, 0,1% HCl) с получением 4-(4-йод-2-(оксетан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

Стадия 2.

Соединение (1020-89) получали, используя продукт стадии 1 и (6-метилхиолин-5-ил)бороновую кислоту аналогично способу, описанному в примере 83, стадия 2.

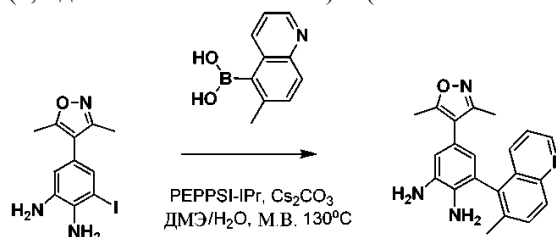
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. 429,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,09 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,23 (s, 3H).

Пример 90.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(6-метилхиолин-5-ил)бензол-1,2-диамин (1020-90).

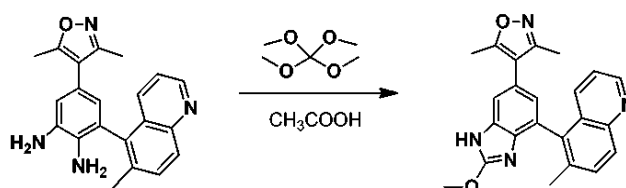
Стадия 1. Получение 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(6-метилхиолин-5-ил)бензол-1,2-диамин



(6-Метил-5-хиолин)бороновую кислоту (0,91 г, 4,8 ммоль) добавляли к раствору 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамина (1 г, 3 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле и воде (10/5 мл). К смеси добавляли карбонат цезия (2,9 г, 9 ммоль) и PEPPSI-iPr (200 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 130°C в течение 120 мин, после чего выпаривали растворитель под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-(6-метилхиолин-5-ил)бензол-1,2-диамина.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. 345,18 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2-метокси-4-(6-метилхиолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола



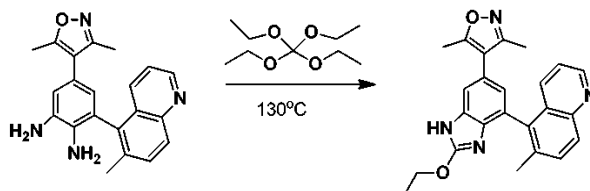
5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(6-метилхинолин-5-ил)бензол-1,2-диамин (60 мг) растворяли в уксусной кислоте (1 мл), и к раствору добавляли ортокарбонат тетраметила (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем растворитель выпаривали под вакуумом, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением 4-(2-метокси-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . 385,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (dd,  $J=5,1, 1,3$  Гц, 1H), 8,45 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,51 (t,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,05 (dd,  $J=7,4, 1,6$  Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Пример 91.

4-(2-Этокси-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-91)



5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-(6-метилхинолин-5-ил)бензол-1,2-диамин (100 мг) добавляли к тетраэтила ортокарбонату (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали под вакуумом, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением 4-(2-этоксид-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

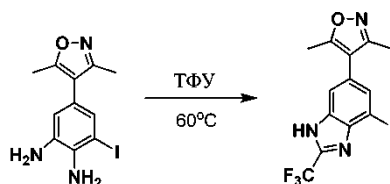
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . 399,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,77 (dd,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (bs, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Пример 92.

3,5-Диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-92)

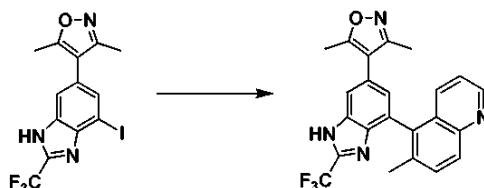
Стадия 1.



5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (500 мг) растворяли в ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали 60°C в течение ночи, после чего растворитель выпаривали. Осадок использовали в качестве неочищенного вещества 4-(4-йод-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$ . 408,1 (M+1).

Стадия 2.



(6-Метил-5-хинолинил)бороновую кислоту (0,91 г, 0,48 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-йод-2-(трифторметил)-H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (50 мг, 0,12 ммоль) в 1,2-диметоксизтане и воде (2/1 мл). К смеси добавляли карбонат цезия (196 мг, 0,6 ммоль) и PEPSI-iPr (8 мг, 0,012 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 130°C в течение 120 мин, после чего выпаривали растворитель под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением 3,5-диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазола.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . 423,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,04 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 8,28 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd,  $J=8,5, 5,0$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

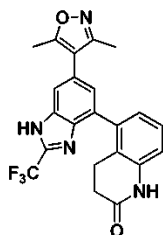
Соединения (1020-93), (1020-94) и (1020-95) были получены аналогично способу, описанному в примере 92, путем замещения (6-метил-5-хинолинил)бороновой кислоты подходящей коммерчески дос-



тупной бороновой кислотой или боронатным эфиром.

Пример 93.

5-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он (1020-77)

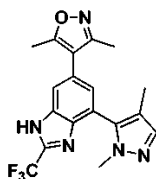


$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$ . 427,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,68 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Пример 94.

4-(4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-94)

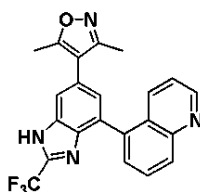


$C_{18}H_{16}F_3N_5O$ . 376,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Пример 95.

3,5-Диметил-4-(4-(хинолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-95)



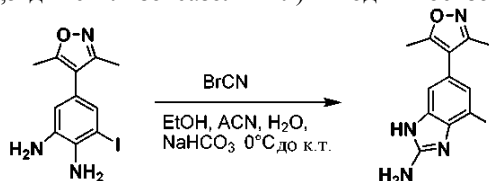
$C_{22}H_{15}F_3N_4O$ . 409,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,03 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Пример 96.

4-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-96).

Стадия 1. Получение 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина

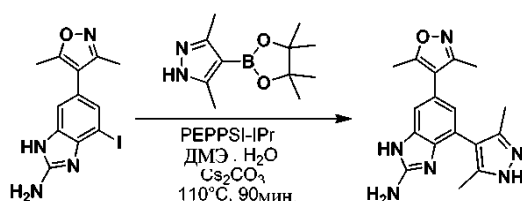


5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (1,5 г, 4,6 ммоль) растворяли в смеси этанола (10 мл) и ацетонитрила (10 мл). К указанному раствору затем добавляли воду (10 мл) и затем твердый бикарбонат натрия (0,77 г, 9,2 ммоль). Затем смесь перемешивали в атмосфере азота и охлаждали до 0°C, после чего добавляли цианогенбромид (0,97 г, 9,2 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение ночи. На следующий день реакционные растворители удаляли, и добавляли этанол (100 мл). Суспензию подвергли воздействию ультразвука, затем твердые вещества отфильтровывали. Раствор высушивали досуха при помощи роторного вакуумного испарителя, затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле ( $rf=0,5$  в 10% метанола в дихлорметане) с получением 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина в виде коричневого твердого вещества.

$C_{12}H_{11}IN_4O$ . 355,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_4$ )  $\delta$  11,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,37 (s,

3H), 2,19 (s, 3H).  
Стадия 2.



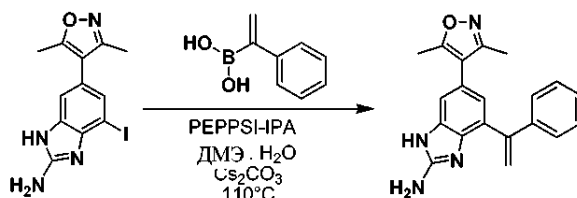
Суспензию 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (150 мг, 0,425 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (170 мг, 0,765 ммоль), карбоната цезия (415 мг, 1,28 ммоль) и PEPPSI-iPr™ (30 мг, 0,043 ммоль) в 12 мл ДМЭ: H<sub>2</sub>O (2:1) нагревали при помощи микроволн в запечатанном сосуде при 110°C в течение 90 мин. Затем реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (rf=0,5 в 25% метанола в дихлорметане) позволяла получить 4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде грязно-белого порошка.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O. 323,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО) δ 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,09 (br, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

Пример 97.

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-97)



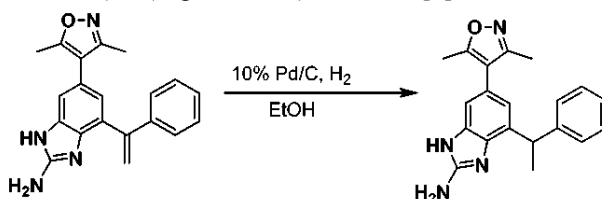
Суспензию 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (100 мг, 0,256 ммоль), 1-фенилвинилбороновой кислоты (59 мг, 0,400 ммоль), карбоната цезия (260 мг, 0,8 ммоль) и PEPPSI-iPr™ (18 мг, 0,026 ммоль) в 10 мл ДМЭ: H<sub>2</sub>O (2:1) нагревали при помощи микроволн в запечатанном сосуде при 110°C в течение 90 мин. Затем реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (rf=0,5 в 20% метанола в дихлорметане) позволяла получить 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде грязно-белого твердого вещества.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. 331,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 7,36-7,31 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Пример 98.

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-98)



Суспензию 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилвинил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (40 мг, 0,121 ммоль) и 10% палладия на углеводе (10 мг) в 5 мл этанола продували газообразным водородом и оставляли для перемешивания в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, и растворители выпаривали. Очистка на силикагеле (rf=0,5 в 20% метанола в дихлорметане) позволяла получить 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин в виде бледного твердого вещества.

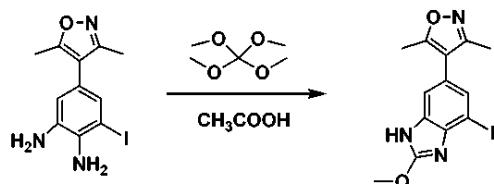
C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. 333,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD) δ 7,31-7,23 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,56 (q, 1H, J=7,2 Гц), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,67 (d, 3H, J=7,2 Гц).

Пример 99.

4-(4-(1,4-Диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-99)

Стадия 1. 4-(4-Йод-2-метокси-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол

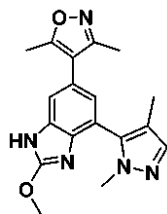


5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (100 мг) растворяли в уксусной кислоте (2 мл), и к раствору добавляли ортокарбонат тетраметила (0,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем растворитель выпаривали под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc/Гексан) с получением 4-(4-йод-2-метокси-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{13}H_{12}IN_3O_2$ . 370,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Стадия 2.



4-(4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метокси-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали путем проведения реакции между 4-(4-йод-2-метокси-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолом и пинаколовым эфиром 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты с применением условий, сходных с описанными в примере 75, стадия 1.

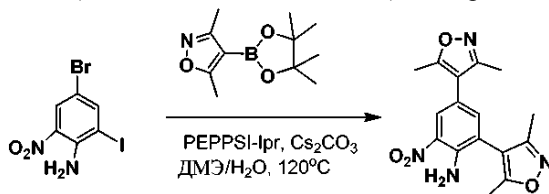
$C_{18}H_{19}N_5O_2$ . 338,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,32-7,25 (m, 2H), 6,89 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Пример 100.

N-(Циклопропилметил)-4,6-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-амин (1020-100).

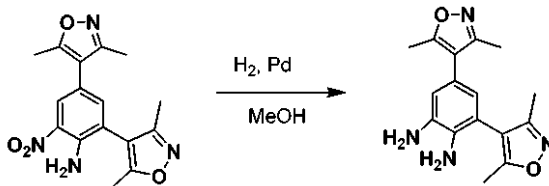
Стадия 1. Получение 2,4-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-нитроанилина



4-Бром-2-йод-6-нитроанилин (150 мг, 0,44 ммоль) и пинаколовый эфир 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты (390 г, 1,75 ммоль) добавляли к смеси растворителей 1,2-диметоксиэтана (2 мл) и воды (1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPPSI-IPr (30 мг, 0,004 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (0,86 г, 2,64 ммоль). Смесь нагревали при  $120^\circ C$  в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором (50 мл, 2 раза). Органический растворитель выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали посредством колоночной комби-флэш-хроматографии (продукт выходит при 25% MeOH/ДХМ) с получением 2,4-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-нитроанилина.

$C_{16}H_{16}N_4O_4$ . 329,2 (M+1).

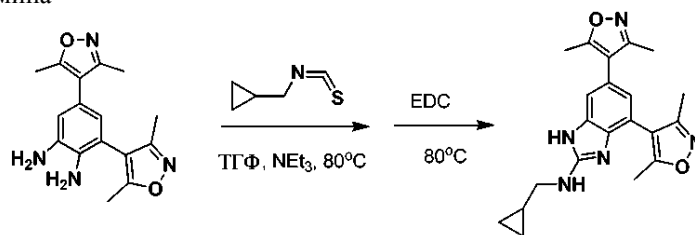
Стадия 2. Получение 3,5-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина



2,4-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-6-нитроанилин (0,1 г, 0,3 ммоль) добавляли к MeOH (5 мл). К раствору добавляли Pd (10% на углероде, 100 мг). Затем колбу заполняли  $H_2$  через баллон. Реакция была завершена через 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали. Затем осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением 3,5-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамина.

$C_{16}H_{18}N_4O_2$  299,1 (M+1).

Стадия 3. Получение N-(циклопропилметил)-4,6-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амина



3,5-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)бензол-1,2-диамин (27 мг, 0,07 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). К раствору добавляли циклопропилметилизотиоцианат (12 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламин (130 мкл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, после чего добавляли хлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида водорода (20 мг, 0,08 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем растворитель выпаривали под вакуумом и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением соединения (1020-106).

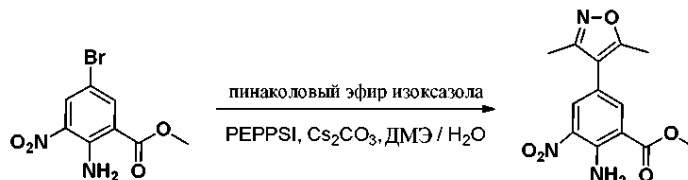
C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 378,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H).

Пример 101.

Метил 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (1020-101)

Стадия 1.

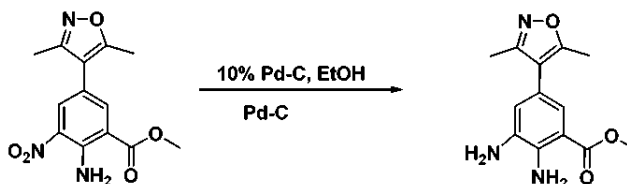


Во флакон, содержащий метил-2-амино-5-бром-3-нитробензоат (4,0 г, 14,5 ммоль, 1 экв.), добавляли пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (4866 мг, 21,8 ммоль, 1,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,2 г, 43,6 ммоль, 3 экв.) и катализатор PEPPSI™-iPr (495 мг, 0,72 ммоль, 0,05 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>O (70 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 105°C. Спустя 3 ч реакция была завершена. После охлаждения реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество промывали EtOAc. Получали горчично-желтое твердое вещество в виде метил-2-амино-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-нитробензоата.

ЖХМС (m/z+1) 291,96.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,34 (s, 2H), 8,24 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Стадия 2.

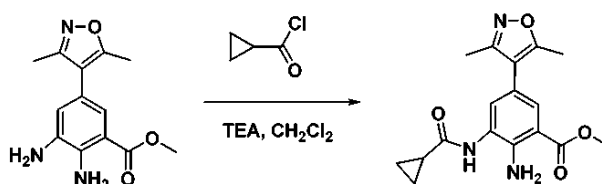


В колбу, содержащую метил-2-амино-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-нитробензоат (1,55 г, 5,32 ммоль, 1 экв.), добавляли 10% Pd-C (600 мг) и EtOH (40 мл) и перемешивали в атмосфере водорода. Спустя 2 ч реакция выглядела завершенной. Реакционную смесь дегазировали, фильтровали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-2,3-диамино-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата. Его использовали на стадии 3 без дальнейшей очистки.

ЖХМС (m/z+1) 262,03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Стадия 3.



В колбу, содержащую метил-2,3-диамино-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат (750 мг, 2,9 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (30 мл, 0,1 М) и ТЭА (1,2 мл, 8,6 ммоль, 3 экв.). При 0°C добавляли хлорид циклопропанкарбонила (315 мкл, 3,4 ммоль, 1,1 экв.). Реакция была завершена через 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха, и использовали в следующей реакции в виде неочищенного метил-2-амино-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата.

Стадия 4.



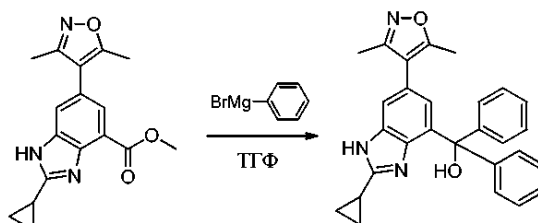
Во флакон для микроволнового реактора помещали метил-2-амино-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат, добавляли уксусную кислоту (10 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc, и промывали водой (3x), насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха, и использовали в следующей реакции в неочищенном виде. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с гексанами-EtOAc с получением светло-коричневого порошка.

ЖХМС (m/z+1) 312,04.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,47 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,06 (t, J=6,9 Гц, 5H).

Пример 102.

2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)дифенилметанол (1020-102)



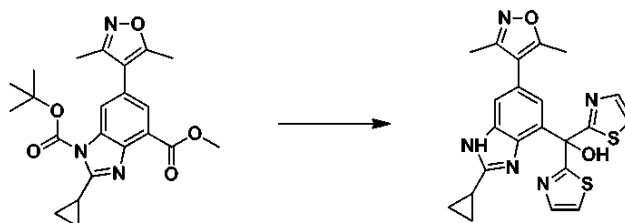
Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (пример 101, стадия 4) подвергали воздействию PhMgBr (2,9 М раствор MeTHF, Aldrich, 1,24 мл, 3,531 ммоль, 11 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0°C при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором (30 мл). Смесь полностью экстрагировали AcOEt (30 мл×3). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc=1:1).

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 436,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,40-7,24 (m, 12H), 2,60 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14-1,06 (m, 4H).

Пример 103.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(тиазол-2-ил)метанол (1020-103)



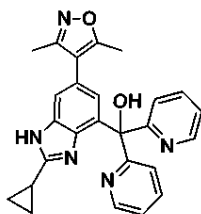
Тиазол (62 мг, 0,73 ммоль) растворяли в 5 мл ТГФ, затем реакционную колбу помещали в сухую ледяную ацетоновую баню для понижения температуры до  $-78^{\circ}\text{C}$ , к прозрачному раствору добавляли  $n\text{BuLi}$  (0,29 мл, 2,5 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем к смеси добавляли 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат в 2 мл ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной, и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, растворитель выпаривали, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с модификатором 0,1% ТФУ с получением 10 мг продукта - (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(тиазол-2-ил)метанол.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . 450,0 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J=2,8$  Гц, 2H), 7,58 (d,  $J=3,2$  Гц, 2H), 7,43 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).

Пример 104.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-104)



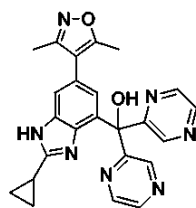
Соединение (1020-104) получали аналогично способу, описанному в примере 103, стадия 2, с применением 3-бромпиридина в 2-метил ТГФ.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  438,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,55 (ddd,  $J=5,0, 1,8, 0,9$  Гц, 2H), 7,91 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 2H), 7,66 (dt,  $J=8,1, 1,0$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,40 (ddd,  $J=7,6, 4,9, 1,1$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,48-1,22 (m, 4H).

Пример 105.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пирозин-2-ил)метанол (1020-105)



Бутиллитий (1,6 М в гексанах, 0,61 мл, 1 ммоль) добавляли к раствору 2,2,6,6-тетраметилпиридина (0,18 мл, 1,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 5 мин реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли пирозин (78 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата (80 мг, 0,19 ммоль). Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и гасили 1 М  $\text{HCl}$ , нейтрализовали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

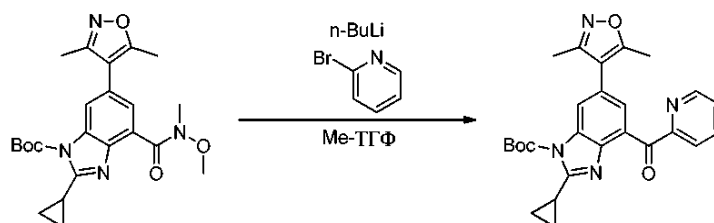
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$  440,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,90 (d,  $J=1,5$  Гц, 2H), 8,61 (d,  $J=2,5$  Гц, 2H), 8,56 (dd,  $J=2,5, 1,5$  Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (m, 4H).

Пример 106.

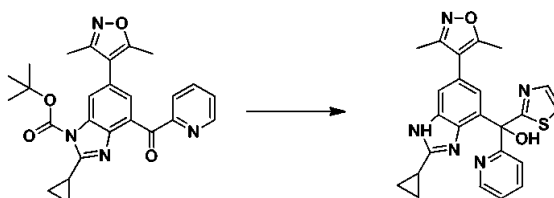
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-106).

Стадия 1.



2-Бромпиридин (0,87 мл, 9,00 ммоль) растворяли в MeTHF (30 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли n-BuLi (6,2 мл, 10,0 ммоль, 1,6 М) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (2,0 г, 5,0 ммоль) в MeTHF, и реакционную смесь оставляли для достижения  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин, после чего гасили водой. Реакционную смесь гасили EtOAc, дважды промывали солевым раствором, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,2 г, 57%) в виде бледно-желтого порошка.

Стадия 2.



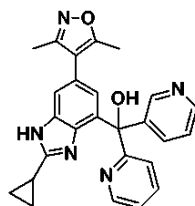
Тиазол (39 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 5 мл ТГФ, затем реакционную колбу помещали в сухую ледяную ацетоновую баню для понижения температуры до  $-78^{\circ}\text{C}$ , к прозрачному раствору добавляли nBuLi (0,18 мл, 2,5 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем к смеси добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (35 мг, 0,076 ммоль) в 2 мл ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной, и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, растворитель выпаривали, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с модификатором 0,1% ТФУ с получением 20 мг продукта - (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тиазол-2-ил)метанола.

 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . 444,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 7,78 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).

Пример 107.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-107)



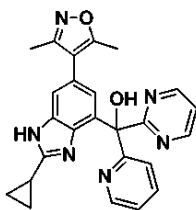
Соединение 1020-107 получали аналогично способу, описанному в примере 106, с применением 3-бромпиридина в качестве арилбромида.

 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  438,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,78-8,59 (m, 2H), 8,59-8,50 (m, 1H), 8,02 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,96 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,64 (t,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,41 (ddd,  $J=7,4, 4,8, 1,1$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,48-1,10 (m, 4H).

Пример 108.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-108)



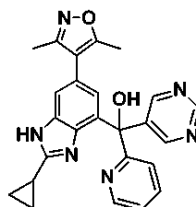
Бутиллитий (1,6 М в гексанах, 0,2 мл, 0,32 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-бромпиридина (47 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 15 мин добавляли раствор трет-бутил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (45 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и гасили 1 М HCl, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$  439,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,82 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,55-8,35 (m, 1H), 7,91 (td, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,49 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,09 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,19 (m, 4H).

Пример 109.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(пиридин-5-ил)метанол (1020-109)



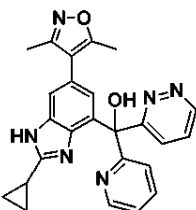
Соединение 1020-109 получали аналогично способу, описанному в примере 108, стадия 2, с применением 5-бромпиридина вместо 2-бромпиридина в 2-метилТГФ вместо дихлорметана.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$  439,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,59-8,55 (m, 1H), 7,93 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (m, 4H).

Пример 110.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-110)



Бутиллитий (1,6 М в гексанах, 2,15 мл, 3,4 ммоль) добавляли к раствору 2,2,6,6-тетраметилпиридина (0,68 мл, 4,0 ммоль) в МеТГФ (20 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение реакцию смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли пиридазин (275 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли раствор трет-бутил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (525 мг, 1,15 ммоль) в МеТГФ (5 мл). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и гасили 1 М HCl, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

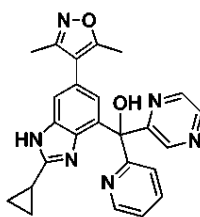
$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$  439,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,18 (dd, J=4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,63-8,46 (m, 1H), 7,93 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87-7,66 (m, 3H), 7,57 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,9 Гц, 1H), 2,62 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,54-1,25 (m, 4H).

Пример 111.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиразин-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-111)





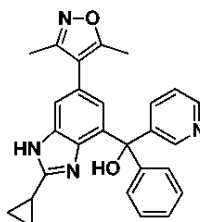
Соединение 1020-111 получали аналогично способу, описанному в примере 108, с применением пиазина вместо пиридазина.

$C_{25}H_{22}N_6O_2$  439,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,53 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,91 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33 (d, J=25,6 Гц, 4H).

Пример 112.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-112)



Стадия 1.

Хлорид фенилмагния в ТГФ (2 М, 3 мл) добавляли к раствору 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид в NMP (6 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, гасили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали при помощи этилацетата. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле позволяла получить (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)метанол.

Стадия 2.

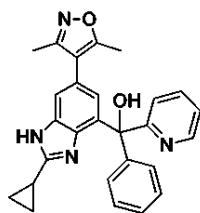
Раствор бромида 3-пиридилмагния (2 экв.) и (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)метанона (30 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и гасили раствором 1 М HCl, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$  437,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,67-8,50 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,4 Гц, 3H), 7,49-7,21 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,31 (m, 5H).

Пример 113.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-113)



Соединение 1020-113 получали аналогично способу, описанному в примере 112, с применением бромида 2-пиридилмагния вместо бромида 3-пиридилмагния.

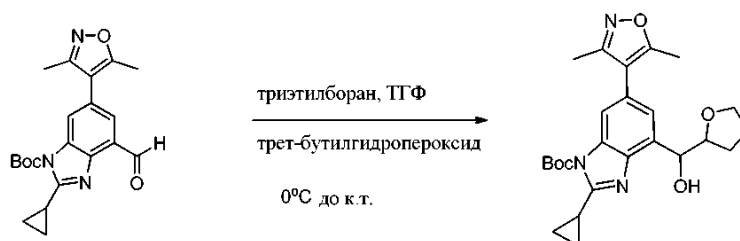
$C_{27}H_{24}N_4O_2$  437,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,59-8,47 (m, 1H), 7,89 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,79-7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 6,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47-1,17 (m, 5H).

Пример 114.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-114)

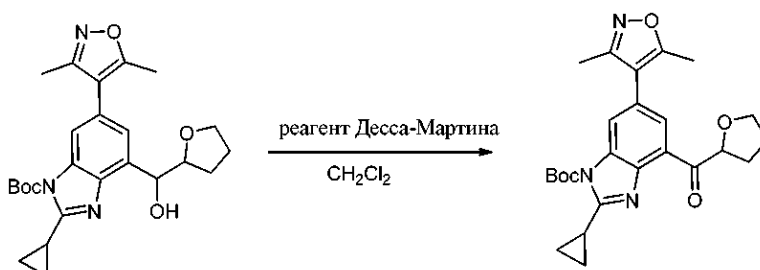
Стадия 1.



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (280 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C, после чего добавляли триэтилборан (8,8 мл, 8,8 ммоль, 12 экв., 1 М ТГФ). трет-Бутилгидропероксид (0,8 мл, 4,4 ммоль, 6 экв., 6 М деканов) медленно добавляли к реакционной смеси, и оставляли смесь для медленного нагревания до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь гасили раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл) экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и промывали водой (с добавлением раствора  $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 мл)) и затем насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (175 мг, выход 53%, dr 3:2).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 454,34.

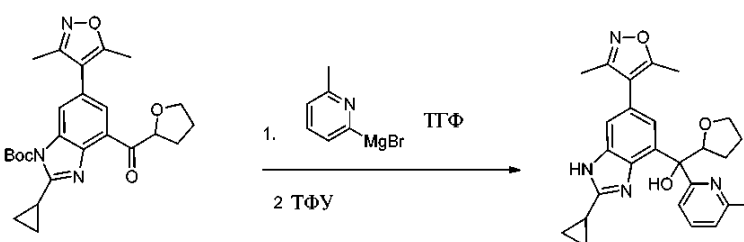
Стадия 2.



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (660 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.), добавляли ДХМ (40 мл) и реагент Десса-Мартина (802 мг, 2,4 ммоль, 1,3 экв.). После завершения реакцию смесь гасили раствором тиосульфата натрия и оставляли для перемешивания в течение нескольких минут. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и промывали водой и насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (175 мг, выход 53%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 452,23.

Стадия 3.



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (60 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (5 мл) и к нему добавляли бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (3,2 мл, 0,80 ммоль, 0,25 М ТГФ, Rieke Metals). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола в виде смеси энантиомеров.

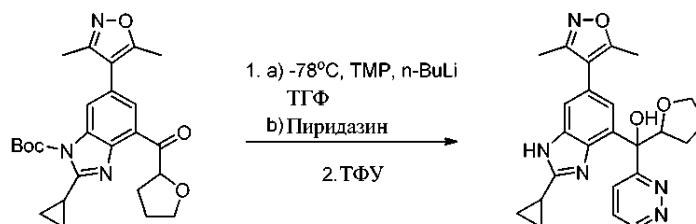
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,37 (t,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,28 (s, 0H), 7,11 (dd,  $J=6,1, 2,9$  Гц, 1H), 5,34 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,89 (q,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,79 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,38 (d,

J=1,4 Гц, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22 (d, J=1,4 Гц, 2H), 2,01-1,69 (m, 3H), 1,16 (t, J=5,7 Гц, 2H).

ЖХМС (m/z+1) 445,23.

Пример 115.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-115)



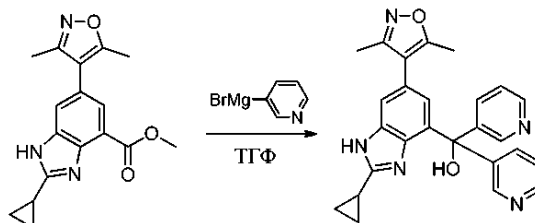
В высушенную над пламенем колбу, содержащую ТГФ и 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (0,12 мл, 4,4 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли n-BuLi (0,42 мл, 4,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли пиридазин (0,07 мл, 6 экв.). Раствор оставляли для перемешивания в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (75 мг, 1 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем убрали из холодной бани и оставляли для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной  $\text{H}_2\text{O}$  и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции раствор концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)(пиридазин-3-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола (23 мг, выход 33% в виде смеси энантиомеров). Энантиомеры разделяли при помощи колонки Chiralpak AD-H (Гептан:IPA, 70:30).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ . MS 432,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,02 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,48 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,78 (dd, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (dd, J=13,0, 6,6 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (dq, J=26,1, 11,6, 7,5 Гц, 4H), 1,78 (qd, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 2H).

Пример 116.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)дипиридин-3-илметанол (1020-116)



Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (пример 107, стадия 4) подвергали воздействию бромида 2-пиридинмагния (0,25 M раствор MeTHF, Novel, 5,6 мл, 1,42 ммоль, 8,8 экв.) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл). Смесь полностью экстрагировали AcOEt (30 мл $\times$ 3). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (5-95% ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты, на колонке Phenomenex Luna C18).

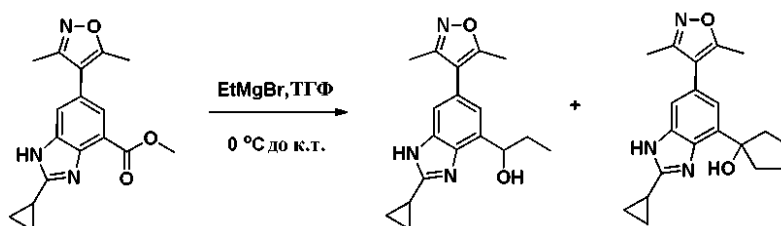
$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ . 438,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,81 (s, 2H), 8,77 (d, J=5,0 Гц, 2H), 8,27 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 5,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=1,0 Гц, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).

Примеры 117, 118.

1-(2-Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропан-1-ол (1020-117) и

3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пентан-3-ол (1020-118)



В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (60 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) (пример 107, стадия 4), добавляли ТГФ (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид этилмагния (0,39 мл, 1,15 ммоль, 6 экв., 3 М гексаны), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух продуктов:

1-(2-циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-илпропан-1-ола:

ЖХМС (m/z+1) 312,03;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,74 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,83 (s, 14H), 4,01 (s, 4H), 3,29 (dt, J=3,2, 1,6 Гц, 26H), 3,11 (s, 2H), 2,42-2,20 (m, 10H), 1,22-1,10 (m, 6H);

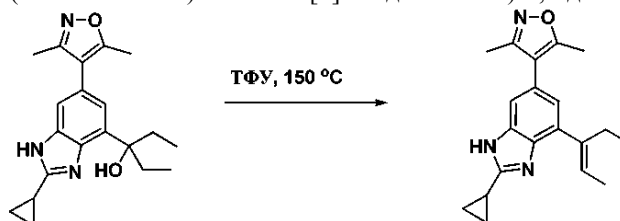
3-(2-циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-илпентан-3-ола:

ЖХМС (m/z+1) 339,07;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, J=5,8 Гц, 3H), 2,24 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, J=14,4, 7,4 Гц, 2H), 1,90 (td, J=14,7, 7,4 Гц, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 6H).

Пример 119.

4-(2-Циклопропил-4-(пент-2-ен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-119)



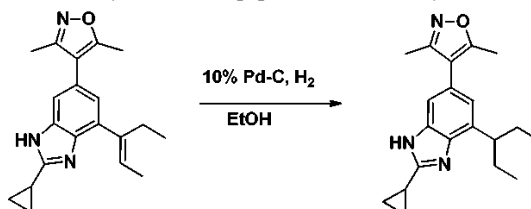
Во флакон для микроволнового реактора помещали 3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пентан-3-ол (25 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) (пример 111) и ТФУ (4 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 30 мин. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(пент-2-ен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (10,3 мг, 44%). Указанное соединение выделяли в виде смеси E/Z-изомеров.

ЖХМС (m/z+1) 322,20.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82 (dd, J=2,2, 6,8 Гц, 1H), 2,58 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,87 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,97 (m, 4H).

Пример 120.

4-(2-Циклопропил-4-(пентан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-120)



В колбу, содержащую 4-(2-циклопропил-4-(пент-2-ен-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (20 мг, 0,062 ммоль, 1 экв.) (пример 112), добавляли Pd-C (30 мг, 10%) и этанол (5 мл). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, после чего фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(пентан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 324,22.

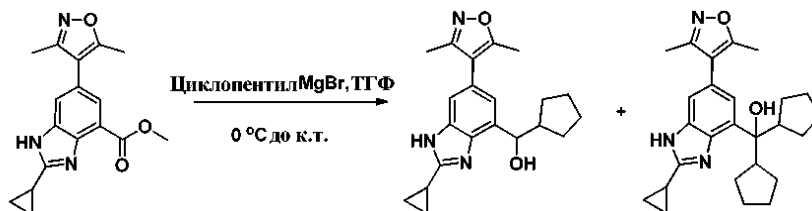
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,93-1,78

(m, 3H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,13 (d, J=7,4 Гц, 5H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 7H).

Примеры 121, 122.

Циклопентил-(2-(циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (1020-121) и

дициклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (1020-122)



В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (45 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) (пример 107, стадия 4), добавляли ТГФ (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид циклопентилмагния (0,29 мл, 1,15 ммоль, 4 экв., 3 М диэтиловый эфир), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух продуктов:

циклопентил-(2-(циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанола:  
ЖХМС (m/z+1) 352,02;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 5H);

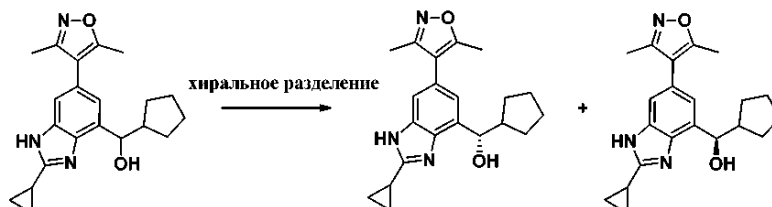
дициклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанола:  
ЖХМС (m/z+1) 420,03;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,77-1,45 (m, 5H), 1,33 (dd, J=19,7, 11,9 Гц, 7H), 1,13 (d, J=7,8 Гц, 6H).

Примеры 123, 124.

(S)-Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (1020-123) и

(R)-циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (1020-124)



Энантиомеры соединения 1020-121 разделяли при помощи хиральной колонки (DAICEL Chirapak-IC, гептан:EtOH (80:20)).

(S)-Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол:

ЖХМС (m/z+1) 352,02;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 5H);

(R)-циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол:

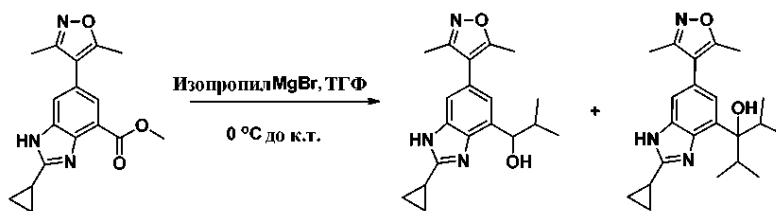
ЖХМС (m/z+1) 352,02;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 5H).

Примеры 125, 126.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-метилпропан-1-ол (1020-125) и

3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,4-диметилпентан-3-ол (1020-126)



В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (40 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) (пример 107, стадия 4), добавляли ТГФ (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид изопропилмагния (0,60 мл, 0,77 ммоль, 6 экв., 2 М диэтиловый эфир), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух продуктов:

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-метилпропан-1-ол:

ЖХМС (m/z+1) 326,01;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,70 (d, J=6,6 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (dd, J=13,2, 6,9 Гц, 3H), 1,26 (d, J=18,0 Гц, 4H), 1,15 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,05 (d, J=6,6 Гц, 4H), 0,88 (d, J=6,8 Гц, 5H);

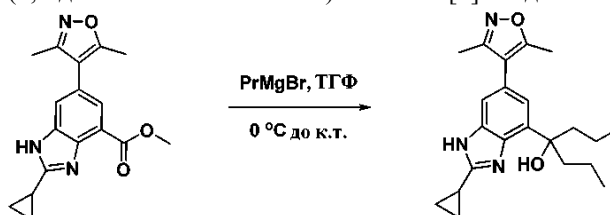
3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,4-диметилпентан-3-ол:

ЖХМС (m/z+1) 368,03;

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,49-2,28 (m, 6H), 2,21 (d, J=15,9 Гц, 4H), 1,36 (s, 2H), 1,27-1,10 (m, 3H), 0,85 (dt, J=18,2, 9,1 Гц, 12H).

Пример 127.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)гептан-4-ол (1020-127)



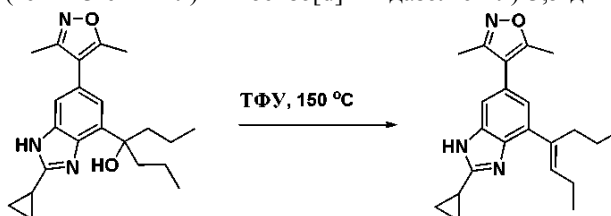
В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) (пример 101, стадия 4), добавляли ТГФ (3 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид изопропилмагния (0,53 мл, 1,15 ммоль, 6 экв., 27% ТГФ), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)гептан-4-ола.

ЖХМС (m/z+1) 368,22.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, J=5,8 Гц, 3H), 2,24 (d, J=7,2 Гц, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, J=14,4, 7,4 Гц, 2H), 1,90 (td, J=14,7, 7,4 Гц, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 6H).

Пример 128.

4-(2-Циклопропил-4-(гепт-3-ен-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-128)



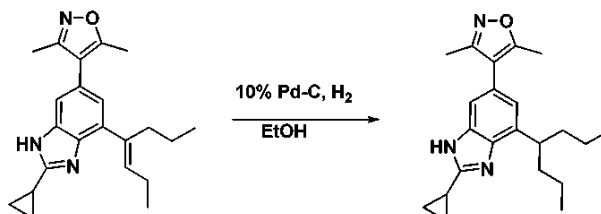
Во флакон для микроволнового реактора помещали 4-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)гептан-4-ол (24 мг, 0,068 ммоль, 1 экв.) (пример 120) и ТФУ (4 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 30 мин. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(гепт-3-ен-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола в виде смеси E/Z-изомеров.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 350,21.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,28 (s, 1H), 7,24 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 6,88 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,77 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,68 (dd,  $J=15,7, 8,5$  Гц, 2H), 2,61 (t,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,55-2,39 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,28-2,10 (m, 5H), 1,85 (dd,  $J=15,0, 7,6$  Гц, 1H), 1,31 (dt,  $J=14,9, 7,4$  Гц, 3H), 1,20-1,01 (m, 7H), 0,88 (dt,  $J=13,1, 7,5$  Гц, 5H).

Пример 129.

4-(2-Циклопропил-4-(гептан-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-129)



В колбу, содержащую 4-(2-циклопропил-4-(гепт-3-ен-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (16 мг, 0,045 ммоль, 1 экв.) (пример 121), добавляли Pd-C (30 мг, 10% Pd-C) и этанол (5 мл). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, после чего фильтрат концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(гептан-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

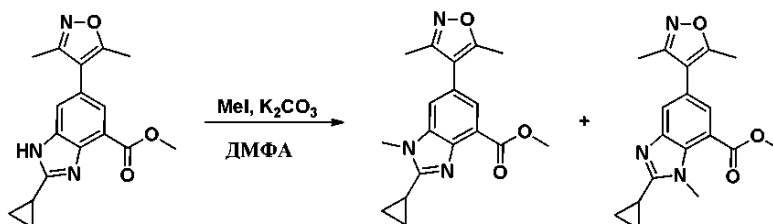
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 352,26.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (d,  $J=10,4$  Гц, 3H), 2,18 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 1,72 (dd,  $J=15,2, 7,4$  Гц, 4H), 1,37-1,17 (m, 3H), 1,12 (dd,  $J=14,5, 6,7$  Гц, 6H), 0,84 (t,  $J=7,4$  Гц, 7H).

Примеры 130, 131.

Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (1020-130) и

метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (1020-131)



В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (500 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.) (пример 107, стадия 4), добавляли ТГФ (16, 0,1 М) и карбонат цезия (1560 мл, 4,81 ммоль, 3 экв.). Затем к ним добавляли йодметан (0,30 мл, 4,81 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи, и она показывала поглощение исходного вещества. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле ( $rf=0,3$  в 20% этилацетата в гексанах) разделяла два изомера (соотношение 1:1):

метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат:

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 326,16;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J=1,6$  Гц, 9H), 7,64 (d,  $J=1,6$  Гц, 8H), 3,95 (d,  $J=4,2$  Гц, 52H), 2,41 (s, 27H), 2,34-2,16 (m, 37H), 1,34-1,22 (m, 19H), 1,22-1,08 (m, 22H);

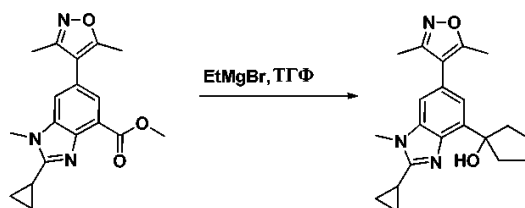
метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат:

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 326,16;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (d,  $J=15,6$  Гц, 3H), 2,31-2,17 (m, 4H), 1,19 (dt,  $J=8,2, 2,9$  Гц, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

Пример 132.

3-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пентан-3-ол (1020-132)



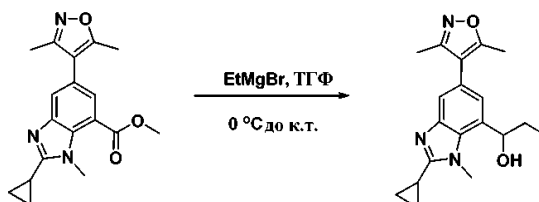
В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (35 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) (пример 130), добавляли ТГФ (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид этилмагния (0,22 мл, 1,15 ммоль, 6 экв., 3 М гексаны), и реакцию смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения.

ЖХМС (m/z+1) 354,00.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,22 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (d, J=10,0 Гц, 3H), 2,18 (td, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 2,08 (dq, J=14,8, 7,4 Гц, 2H), 1,86 (dq, J=14,6, 7,4 Гц, 2H), 1,23-0,99 (m, 4H), 0,72 (t, J=7,4 Гц, 6H).

Пример 133.

1-(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пропан-1-ол (1020-133)



В колбу, содержащую метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (39 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) (пример 124), добавляли ТГФ (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид этилмагния (0,24 мл, 1,15 ммоль, 6 экв., 3 М гексаны), и реакцию смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакцию смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения.

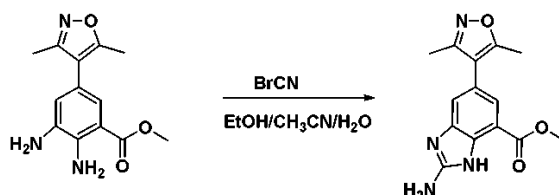
ЖХМС (m/z+1) 326,22.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (d, J=1,6 Гц, 7H), 7,23 (d, J=1,4 Гц, 8H), 5,30 (dd, J=7,4, 5,8 Гц, 9H), 4,17 (s, 22H), 2,39 (s, 20H), 2,31-2,20 (m, 23H), 2,20-2,13 (m, 7H), 2,02-1,80 (m, 18H), 1,23-0,97 (m, 53H).

Пример 134.

3-(2-Амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пентан-3-ол (1020-134)

Стадия 1.



В колбу, содержащую метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат (155 мг, 0,59 ммоль, 1 экв.), добавляли EtOH (2 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл) и CH<sub>3</sub>CN (2 мл) и затем цианогенбромид (75 мг, 0,71 ммоль, 1,2 экв.). Спустя 1 ч при комнатной температуре реакцию смесь нагревали до 65°C. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом и затем промывали разбавленным раствором бикарбоната натрия. Происходило образование осадка, его фильтровали и промывали водой и теплым этанолом с получением продукта.

ЖХМС (m/z+1) 286,96.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 1H).



Стадия 2.



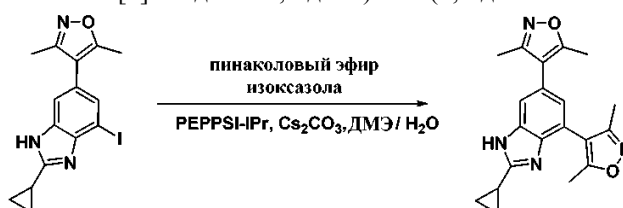
В колбу, содержащую метил-2-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (30 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) (пример 127), добавляли THF (4 мл, 0,05 М), после чего охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бромид этилмагния (0,29 мл, 0,88 ммоль, 10 экв., 3 М гексаны) и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После поглощения исходного вещества реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения.

ЖХМС (m/z+1) 314,91.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,00 (d, J=1,4 Гц, 2H), 6,67 (d, J=1,3 Гц, 2H), 2,38 (d, J=2,9 Гц, 6H), 2,22 (d, J=3,1 Гц, 6H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,91-1,72 (m, 5H), 0,79 (dd, J=9,1, 5,7 Гц, 13H).

Пример 135.

4,4'-(2-Циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-4,6-диил)-бис-(3,5-диметилизоксазол) (1020-135)



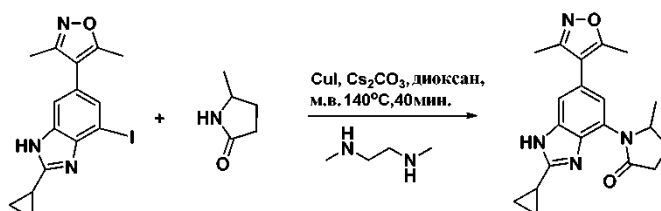
В колбу, содержащую 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (650 мг, 1,7 ммоль, 1 экв.) (пример 8, стадия 5), добавляли пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (840 мг, 3,8 ммоль, 2,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,67 г, 5,1 ммоль, 3 экв.) и катализатор PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr (120 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>О (20 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 125°C. Спустя 3 ч реакция была завершена. После охлаждения реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество промывали EtOAc. Получали горьчично-желтое твердое вещество в виде титульного соединения.

ЖХМС(m/z+1) 349,13.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 (s, 2H), 6,99 (d, J=1,5 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Пример 136.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-метилпирролидин-2-он (1020-136)



К смеси 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (30 мг, 0,08 ммоль) (пример 8, стадия 4), 5-метилпирролидин-2-она (100 мг, 1,00 ммоль), йодида меди(I) (15 мг, 0,08 ммоль), карбоната цезия (163 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота добавляли N,N-диметилаэтан-1,2-диамин (14 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь во флаконе для микроволнового реактора продували сухим азотом, запечатывали, нагревали до 140°C в микроволновом реакторе в течение примерно 40 мин. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через слой целита, затем разделяли между водой и этилацетатом, водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом, и комбинированную органическую фазу промывали 1 М водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 30% водным хлоридом аммония, соевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 0,1% ТФУ-содержащим ацетонитрилом/водой с получением титульного соединения.

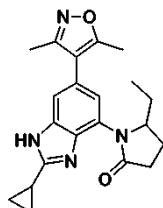
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 351,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 6H), 2,28 (s,

3H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (m, 4H), 1,14(d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 137.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-этилпирролидин-2-он (1020-137)



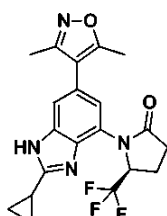
Соединение 1020-137 синтезировали из 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола и 5-этилпирролидин-2-она, с применением условий, сходных с описанными в примере 136.

$C_{21}H_{24}N_4O_2$ . 365,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 5H), 0,85 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 138.

(S)-1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пирролидин-2-он (1020-138)



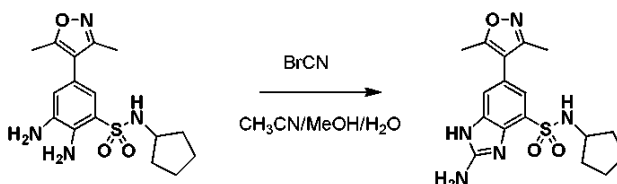
Соединение 1020-138 синтезировали из 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола и 5-трифторметилпирролидин-2-она, с применением условий, сходных с описанными в примере 136.

$C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$ . 405,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 2,52-2,80 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 6H), 1,23 (m, 4H).

Пример 139.

2-Амино-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-139)



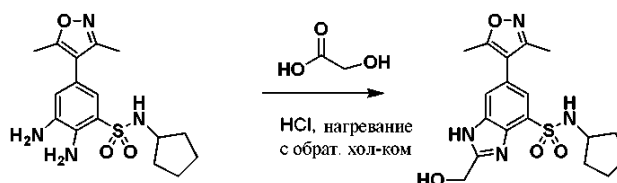
2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (17 мг, 0,05 ммоль) (см. пример 1, стадия 8) растворяли в MeOH (1 мл). Указанный раствор медленно добавляли к перемешиваемому раствору 5 M BrCN в ацетонитриле (11 мкл) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100%  $CH_3CN/H_2O$ ) с получением титльного соединения.

$C_{17}H_{21}N_5O_3S$ . 376,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,61 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 4H).

Пример 140.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-140)



2,3-Диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамид (20 мг, 0,06 ммоль)

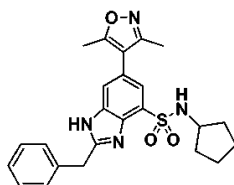
(пример 1, стадия 8) растворяли в 4н. HCl (2 мл). К вышеуказанному раствору добавляли гликолевую кислоту (13 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, после чего выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением титупного соединения.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. 391,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,49-1,46 (m, 4H).

Пример 141.

2-Бензил-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-141)



Соединение 1020-141 получали аналогично способу, описанному в примере 7, стадия 2, путем проведения реакции между 2,3-диамино-N-циклопентил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензолсульфонамидом (20 мг, 0,06 ммоль) (пример 1, стадия 8) и 2-фенилуксусной кислотой.

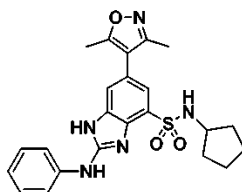
C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. 451,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 4H).

Соединения 1020-142, 1020-143, 1020-144, 1020-145, 1020-146, 1020-147 и 1020-148 были получены сходным образом с N-циклопентил-2-(циклопропилметиламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамидом (пример 1) путем замещения подходящим коммерчески доступным изотиоцианатом в примере 1, стадия 9.

Пример 142.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(фениламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-142)

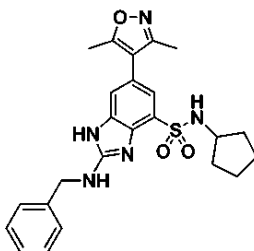


C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 452,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57-7,51 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 4H).

Пример 143.

2-(Бензиламино)-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-143)



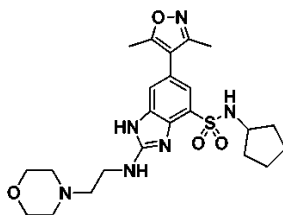
C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 466,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H).

Пример 144.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(2-морфолиноэтиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-144)

029091

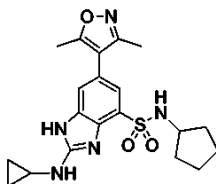


$C_{23}H_{32}N_6O_4S$ . 489,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 6H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 4H).

Пример 145.

N-Циклопентил-2-(циклопропиламино)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-145)

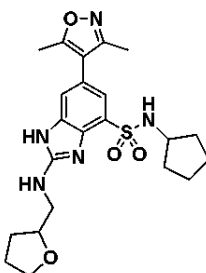


$C_{20}H_{25}N_5O_3S$ . 416,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 1H), 0,35-0,24 (m, 2H), 0,18-0,15 (m, 2H).

Пример 146.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-146)

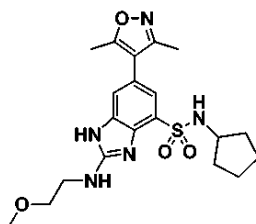


$C_{22}H_{29}N_5O_4S$ . 460,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 8H), 1,49-1,39 (m, 4H).

Пример 147.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(2-метоксиэтиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-147)

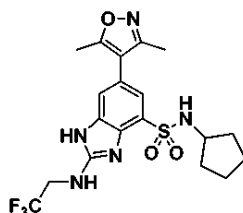


$C_{20}H_{27}N_5O_4S$ . 434,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,81-3,48 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,59 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 4H).

Пример 148.

N-Циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-сульфонамид (1020-148)



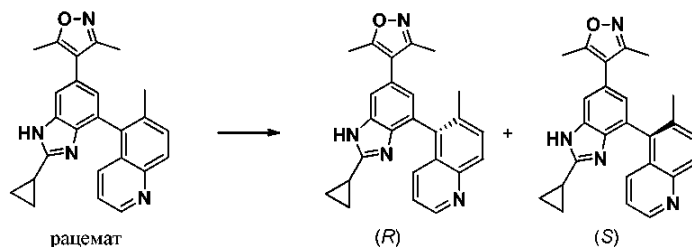
$C_{19}H_{22}F_3N_5O_3S$ . 458,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,60-3,58 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,54 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 4H).

Примеры 149 и 150.

(R)-4-(2-циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-149) и

(S)-4-(2-циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-150)



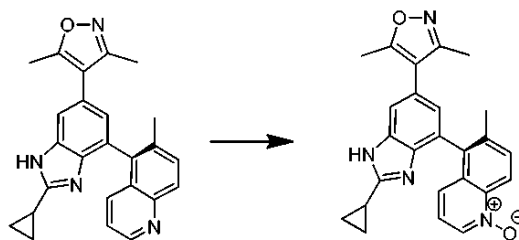
4-(2-Циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол из примера 18 подвергали оптическому разделению посредством DAICEL, Chiralapak IC, EtOAc/гексан/диэтиламин=70:30:0,1.

(R)-4-(2-Циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-149): время удерживания 5,46 мин, 99,8% е.е. (enantiomeric excess, энантиомерная чистота).

(S)-4-(2-Циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-150): время удерживания 5,87 мин, 99,2% е.е.

Пример 151.

(S)-5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилхинолина 1-оксид (1020-151)



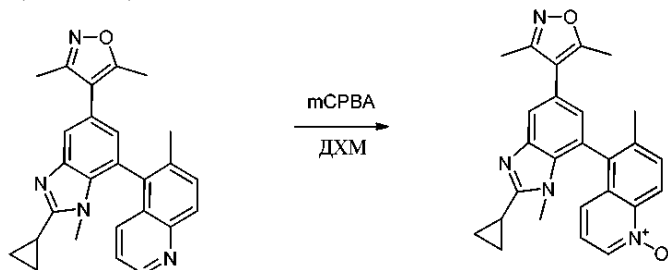
(S)-4-(2-Циклопропил-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (0,015 мг) подвергали обработке mCPBA (0,016 г) в MeOH/ДХМ (1/1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением (S)-5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилхинолина 1-оксида.

ЖХМС (m/z+1) 411,22.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,58 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,21 (s, 2H).

Пример 152.

5-(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-6-метилхинолина 1-оксид (1020-152)



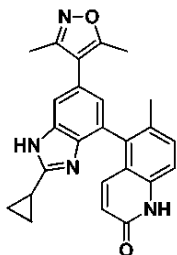
В колбу, содержащую 4-(2-циклопропил-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (120 мг, 0,29 ммоль, 1 экв. из примера 74) в ДХМ (5 мл), добавляли mCPBA (130 мг, 0,59 ммоль, 2 экв., 77%). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали ДХМ и промывали водой, насыщенным  $NH_4Cl$ . После высушивания посредством  $MgSO_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-(2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-6-метилхинолина 1-оксида.

ЖХМС (m/z+1) 425,34.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,75 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,62 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,40 (M, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,19-1,02 (m, 4H).

Пример 153.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилхинолин-2(1H)-он (1020-153)



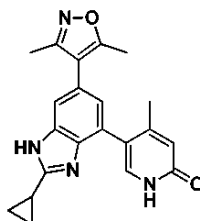
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилхинолин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-6-метилхинолин-2(1H)-она.

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 411,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,59 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,405 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,47 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (квин., J=6,7 Гц, 1H), 1,18-1,06 (m, 4H).

Пример 154.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилпиридин-2(1H)-он (1020-154)



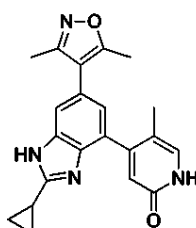
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилпиридин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-6-метилпиридин-2(1H)-она.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 361,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 4H).

Пример 155.

4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-метилпиридин-2(1H)-он (1020-155)



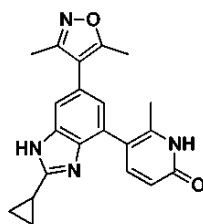
4-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5-метилпиридин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 4-бром-5-метилпиридин-2(1H)-она.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС. 361,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 4H).

Пример 156.

5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилпиридин-2(1H)-он (1020-156)



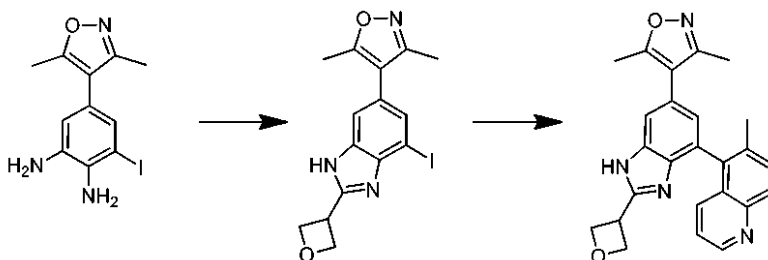
5-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-6-метилпиридин-2(1H)-он синтезировали аналогично способу, описанному в примере 61, стадия 2, с применением 5-бром-6-метилпиридин-2(1H)-она.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$ . МС. 361,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 4H).

Пример 157.

3,5-Диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол (1020-157)



3,5-Диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол синтезировали аналогично способу, описанному в примере 88, стадии 1-2, с заменой 1-метил-1H-пирозол-4-карбонилхлорида на оксетан-3-карбонилхлорид.

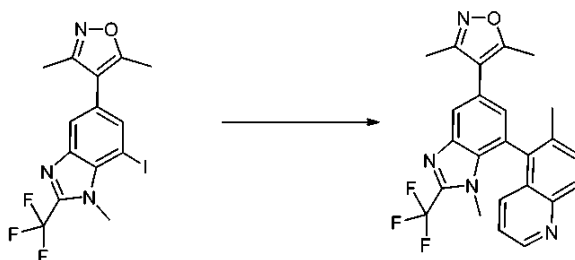
Стадия 1. 4-(4-Йод-2-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол ЖХМС (m/z+1) 396,0.

Стадия 2. 3,5-Диметил-4-(4-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол.

ЖХМС (m/z+1) 411,1.

Пример 158.

3,5-Диметил-4-(1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)изоксазол



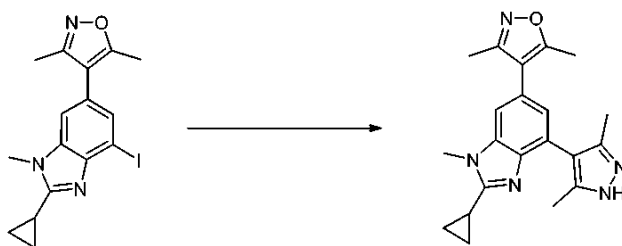
В колбу для микроволнового реактора, содержащую 4-(7-йод-1-метил-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (80 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), добавляли 3,5-6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (106 мг, 0,57 ммоль, 3 экв.),  $CS_2CO_3$  (371 мг, 1,14 ммоль, 6 экв.) и катализатор PEPPSI<sup>TM</sup>-iPr (51 мг, 0,076 ммоль, 0,4 экв.), и растворяли в ДМЭ- $H_2O$  (10 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 140°C в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным  $NH_4Cl$ . После высушивания посредством  $MgSO_4$  ее фильтровали и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество промывали EtOAc. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 3,5-диметил-4-(1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)изоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 437,50.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,85 (d, 1H), 8,10 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Пример 159.

4-(2-Циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пирозол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-159)



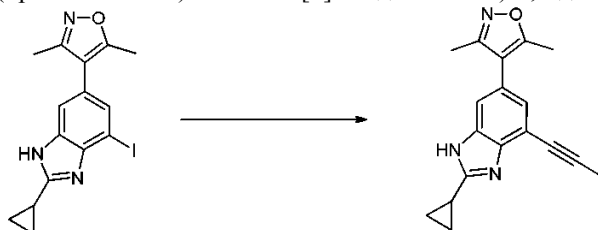
В колбу для микроволнового реактора, содержащую 4-(2-циклопропил-4-йод-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (125 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (140 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310 мг, 0,95 ммоль, 3 экв.) и катализатор PEPPSI™-iPr (22 мг, 0,031 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ДМЭ-Н<sub>2</sub>O (5 мл, 0,2 М, 2/1, об./об.). Смесь нагревали до 140°C в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество промывали EtOAc. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 362,21.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,73 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3), 2,19 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 4H).

Пример 160.

4-(2-Циклопропил-4-(проп-1-ин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол



Во флакон для микроволнового реактора, содержащий 4-(2-циклопропил-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), добавляли трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнан (245 мкл, 0,79 ммоль, 1,5 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (61 мг, 0,051 ммоль, 0,1 экв.), и растворяли в ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(проп-1-ин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

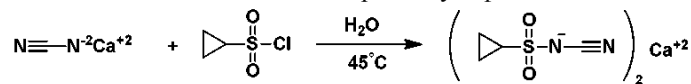
ЖХМС (m/z+1) 292,11.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 4H).

Пример 161.

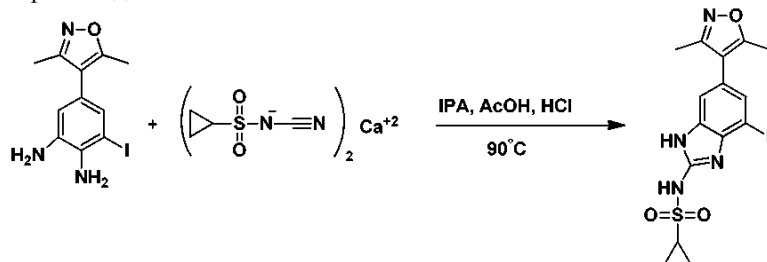
N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид (1020-161).

Стадия 1. Получение кальциевой соли N-циклопропансульфонамида



Циклопропансульфонилхлорид (1,09 мл, 10,14 ммоль) по каплям добавляли к суспензии цианида кальция (0,89 г, 11,15 ммоль) в 25 мл дистиллированной воды с перемешиванием при 45°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при указанной температуре и фильтровали, собирая фильтрат для последующего применения.

Стадия 2. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамида

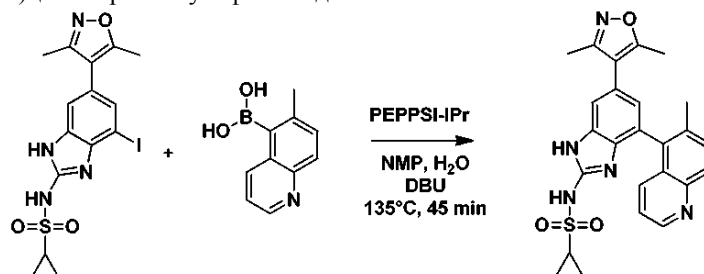




5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (750 мг, 2,28 ммоль) в 15 мл растворителя (2-пропанол: уксусная кислота, конц. (36%) HCl - 10:1:1) добавляли 25 мл водного раствора сульфоницианамидной соли кальция. Смесь нагревали до 90°C в течение 2 дней в запаянной пробирке. Спустя 2 дня реакционную смесь охлаждали и разбавляли 1х водой, затем помещали на лед. Происходило образование осадков, которые затем фильтровали и собирали с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамида (215 мг, 21%).

ЖХМС (m/z+1) 459,1.

Стадия 3. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамида



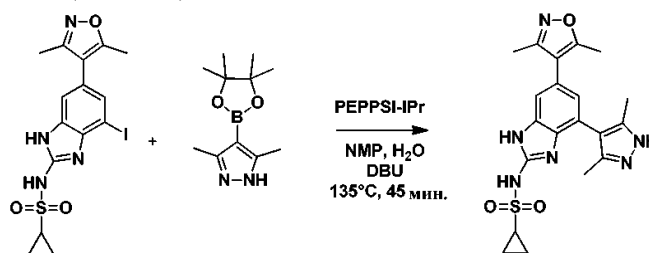
Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид (50 мг, 0,11 ммоль), (6-метилхинолин-5-ил)бороновую кислоту (61,21 мг, 0,33 ммоль), 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,65 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (2,48 мг, 0,005 ммоль) и 9 мл NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и затем экстрагировали 3х EtAc, органические вещества промывали водой и затем солевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамида.

ЖХМС (m/z+1) 474,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,74 (s, 1H), 8,87 (dd, J=4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 2H), 7,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,38 (d, J=3,8 Гц, 1H), 0,94 (dt, J=5,2, 2,9 Гц, 2H), 0,88 (dt, J=8,1, 3,0 Гц, 3H).

Пример 162.

N-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид (1020-162)



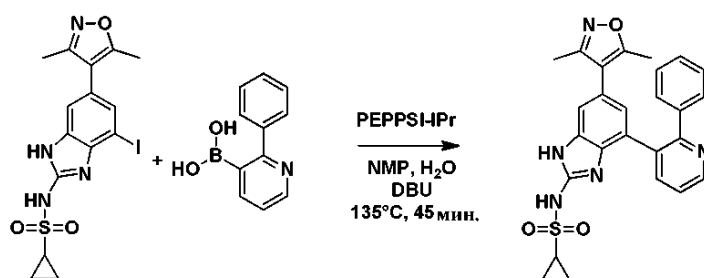
N-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид получали с применением 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом из примера 161, стадия 3.

ЖХМС (m/z+1) 427,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,39 (s, 1H), 11,66 (s, 2H), 7,30 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,01-0,84 (m, 4H).

Пример 163.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид (1020-163)



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамид получали с применением (2-фенилпиридин-3-ил)бороновой кислоты сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом из примера 161, стадия 3.

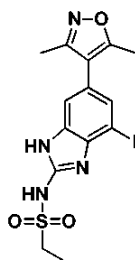
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 486,3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,95 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 11,65 (s, 0H), 8,74 (dd,  $J=4,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,94 (dd,  $J=7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,51 (dd,  $J=7,7, 4,8$  Гц, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26 (dt,  $J=4,3, 2,9$  Гц, 4H), 6,71 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,00-0,84 (m, 4H).

Пример 164.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамид (1020-164).

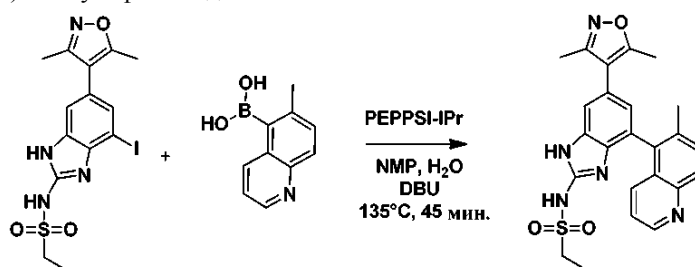
Стадия 1. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамида



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании этансульфонилхлорида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 447,0.

Стадия 2. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамида



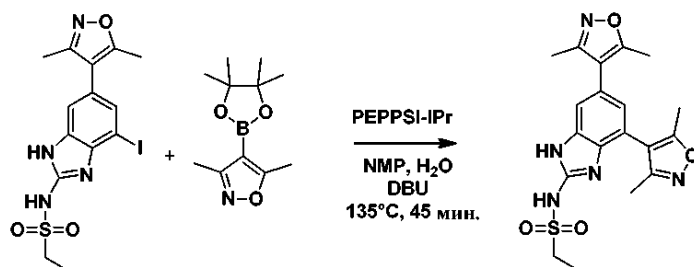
Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамид (50 мг, 0,11 ммоль), 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (83,81 мг, 0,45 ммоль), 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,67 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (7,64 мг, 0,01 ммоль) и 9 мл NMP/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакцию смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и затем экстрагировали 3х EtAc, органические вещества промывали водой и затем соевым раствором, после чего высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамида.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 462,3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,60 (s, 2H), 8,83 (dd,  $J=4,2, 1,6$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64 (ddd,  $J=8,5, 1,6, 0,9$  Гц, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,98 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,95 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,18 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Пример 165.

N-(4,6-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)этансульфонамид (1020-165)



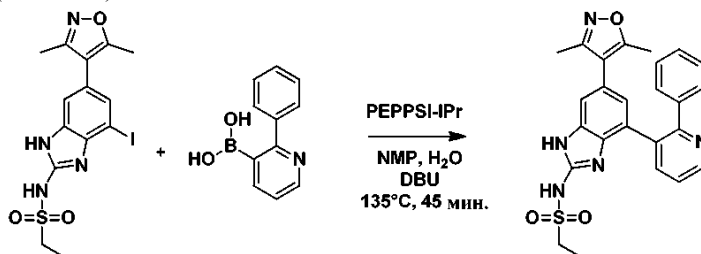
N-(4,6-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этансульфонамид получали с использованием 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этансульфонамидом, пример 164, стадия 2.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 416,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,97 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,37 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 3,02 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Пример 166.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этансульфонамид (1020-166)



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этансульфонамид получали с применением (2-фенилпиридин-3-ил)бороновой кислоты сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этансульфонамидом, пример 164, стадия 2.

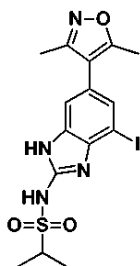
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 474,3.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,84 (s, 0H), 11,67-11,60 (m, 1H), 8,71 (dd,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,91 (dd,  $J=7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,48 (dd,  $J=7,7, 4,8$  Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,70 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,97 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,20 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Пример 167.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (1020-167).

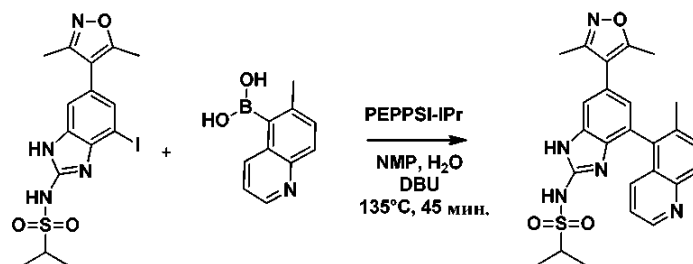
Стадия 1. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамида



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании пропан-2-сульфонилхлорида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 461,1.

Стадия 2. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамида



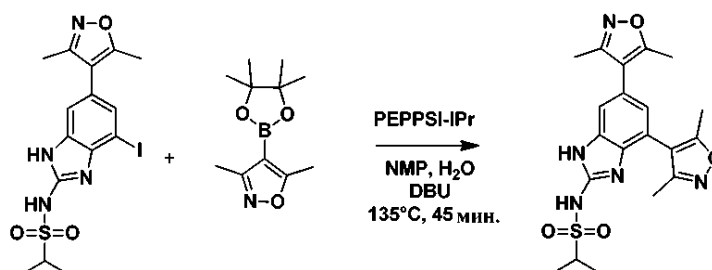
Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (50 мг, 0,11 ммоль), 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (81,25 мг, 0,43 ммоль), 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,67 ммоль), катализатор PEPPSI-IPr (7,64 мг, 0,01 ммоль) и 9 мл NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и затем экстрагировали 3х EtAc, органические вещества промывали водой и затем солевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамида.

ЖХМС (m/z+1) 476,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 2H), 8,87 (dd, J=4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,09 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 168.

N-(4,6-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (1020-168)



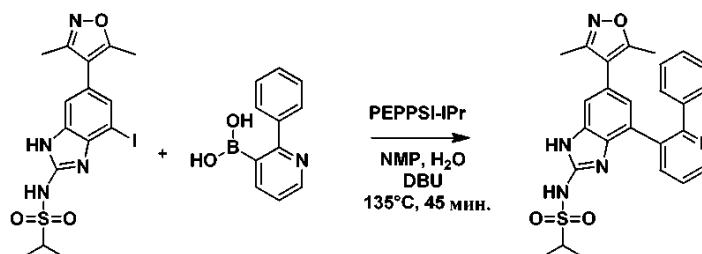
N-(4,6-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид получали с использованием 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамидом, пример 167, стадия 2.

ЖХМС (m/z+1) 430,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,13 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 169.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид (1020-169)



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамид получали с применением (2-фенилпиридин-3-ил)бороновой кислоты сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пропан-2-сульфонамидом, пример 167, стадия 2.

ЖХМС (m/z+1) 488,4.

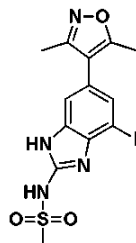
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,75 (dd, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25 (dt, J=5,7, 2,2 Гц, 4H), 6,76 (d, J=1,7

Гц, 1Н), 3,10 (р, J=6,8 Гц, 1Н), 2,17 (s, 3Н), 2,00 (s, 3Н), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 6Н).

Пример 170.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-170)

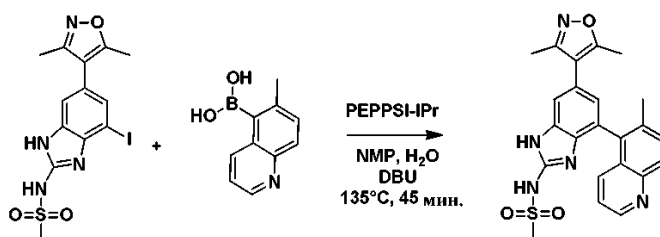
Стадия 1. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании метансульфонилхлорида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС (m/z+1) 433,0.

Стадия 2. N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид



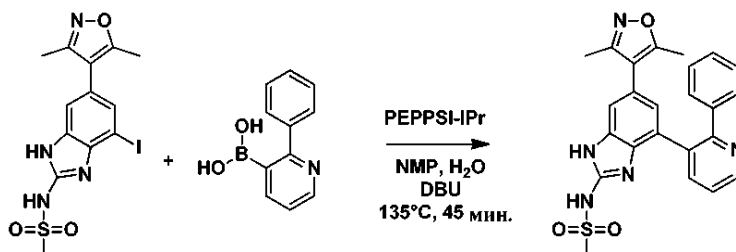
Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (90 мг, 0,21 ммоль), 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (116,81 мг, 0,62 ммоль), 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, катализатор PEPPSI-iPr (4,73 мг, 0,01 ммоль) и 15 мл NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и затем экстрагировали 3x EtAc, органические вещества промывали водой и затем соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида.

ЖХМС (m/z+1) 448,2.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 2Н), 8,84 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1Н), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1Н), 7,76 (d, J=8,7 Гц, 1Н), 7,70-7,60 (m, 1Н), 7,41 (dd, J=8,5, 4,0 Гц, 2Н), 6,95 (s, 1Н), 2,90 (s, 3Н), 2,43 (s, 3Н), 2,26 (d, J=1,4 Гц, 6Н).

Пример 171.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-171)



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-фенилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид получали с применением (2-фенилпиридин-3-ил)бороновой кислоты сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамидом, пример 170, стадия 2.

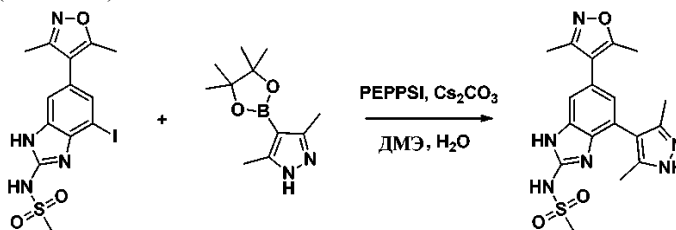
ЖХМС (m/z+1) 460,3.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1Н), 11,72 (s, 1Н), 8,75 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1Н), 7,94 (dd, J=7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,52 (dd, J=7,8, 4,8 Гц, 1Н), 7,39-7,23 (m, 7Н), 6,70 (d, J=1,6 Гц, 1Н), 2,95 (s, 3Н), 2,13 (s,

3H), 1,96 (s, 3H).

Пример 172.

N-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-172)



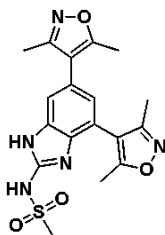
Во флакон для микроволнового реактора, содержащий N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (50 мг, 0,12 ммоль), PEPSI (16 мг, 0,023 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (77 мг, 0,35 ммоль) и карбонат цезия (226 мг, 0,69 ммоль), добавляли 2 мл ДМЭ и 1 мл дистиллированной воды. Флакон помещали в микроволновый реактор и нагревали до 130°C в течение 30 мин. После завершения раствор гасили дистиллированной H<sub>2</sub>O и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. МС. m/z 401,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

Пример 173.

Получение N-(4,6-бис-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида (1020-173)



N-(4,6-бис-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид синтезировали способом, аналогичным примеру 172, с заменой 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола на 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол.

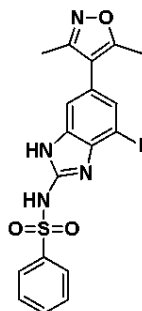
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. МС m/z 402,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,30 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 174.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамид (1020-174).

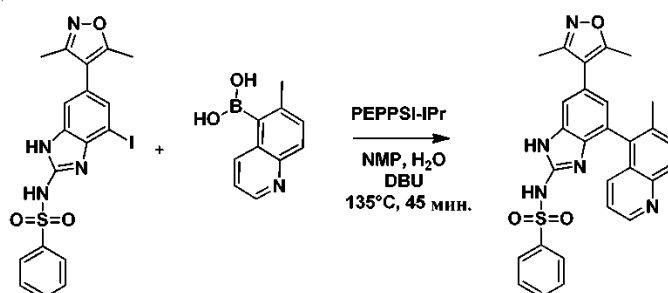
Стадия 1. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамида



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании бензолсульфонилхлорида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС (m/z+1) 495,1.

Стадия 2. N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамид



Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамид (50 мг, 0,11 ммоль), 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (83,81 мг, 0,45 ммоль), 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,1 мл, 0,67 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (7,64 мг, 0,01 ммоль) и 9 мл NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и затем экстрагировали 3х EtAc, органические вещества промывали водой и затем соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)бензолсульфонамида.

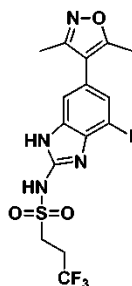
ЖХМС (m/z+1) 510,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 2H), 8,84 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,39 (dd, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Пример 175.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамид (1020-175).

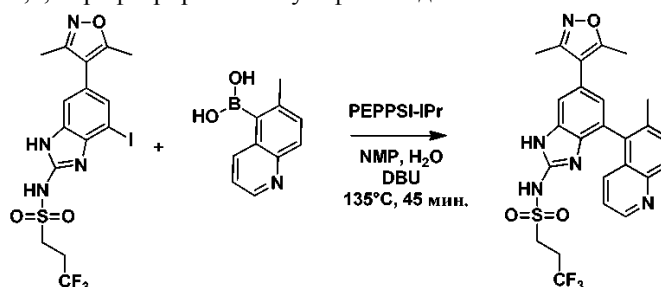
Стадия 1. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамида



N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании 3,3,3-трифторпропан-1-сульфоилхлорида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС (m/z+1) 515,0.

Стадия 2. Получение N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамида



Во флаконе для микроволнового реактора объединяли N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамид (50 мг, 0,1 ммоль), 6-метилхинолин-5-илбороновую кислоту (72,73 мг, 0,39 ммоль), 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,09 мл, 0,58 ммоль), катализатор PEPPSI-iPr (6,63 мг, 0,01 ммоль) и 9 мл NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 по объему) и нагревали до 135°C в течение 45 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония и

затем экстрагировали 3х EtAc, органические вещества промывали водой и затем соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очистку производили сначала при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/EtAc в качестве элюента) и затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-сульфонамида.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 530,3.

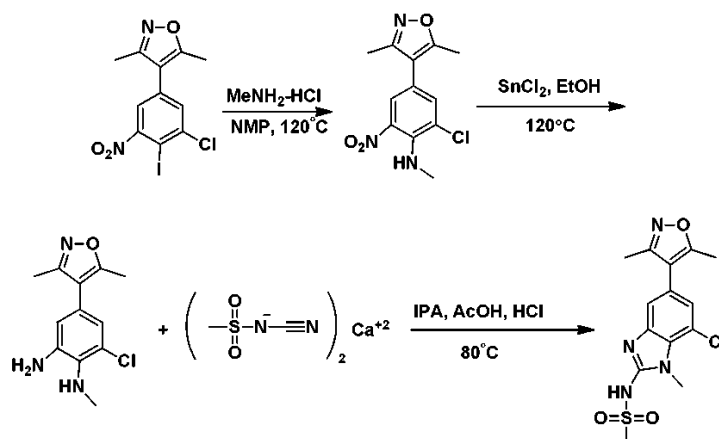
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,87 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,83 (dd,  $J=4,3, 1,6$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -64,98 (t,  $J=11,1$  Гц).

Пример 176.

N-(5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-176)

Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-6-нитроанилина



4-(3-Хлор-4-йод-5-нитрофенил)-3,5-диметилизоксазол (4 г, 10,57 ммоль) смешивали с 1-метил-2-пирролидинон (10 мл) в запечатанном сосуде. К ним добавляли метиламингидрохлорид (1,43 г, 21,13 ммоль) и триэтиламин (5,89 мл, 42,27 ммоль). Сосуд закрывали пробкой и перемешивали при 120°C в течение 1 дня. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и неочищенную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония, и экстрагировали 3х EtAc. Органические вещества промывали хлоридом аммония, водой, затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и досуха выпаривали при пониженном давлении с получением 2-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-6-нитроанилина.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 281,9.

Стадия 2. Получение 6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-метилбензол-1,2-диамина.

2-Хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-6-нитроанилин (3,3 г, 11,7 ммоль), хлорид олова (6,66 г, 35,1 ммоль) смешивали в 100 мл этанола в запечатанном сосуде под давлением и нагревали до 120°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего вливали в перемешиваемый EtAc/1н. NaOH в течение 20 мин. Затем реакционную смесь экстрагировали 3х EtAc, промывали 1н. NaOH, водой 2х и соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия, и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, с гексаном/EtAc в качестве элюента с получением 6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-метилбензол-1,2-диамина в виде темно-желтого твердого вещества.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 252,2.

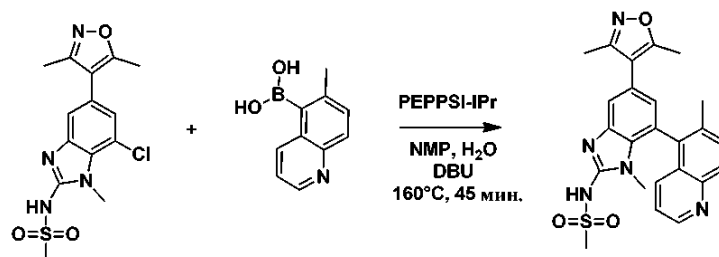
Стадия 3. Получение N-(7-хлор-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида из 6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метилбензол-1,2-диамина.

N-(7-Хлор-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид получали из 6-хлор-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N1-метилбензол-1,2-диамина (420 мг, 1,67 ммоль) сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании метансульфонилцианамида, пример 161, стадии 1-2.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 355,1.

Стадия 4. Получение N-(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида





N-(5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид получали сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилхинолин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)циклопропансульфонамидом при использовании N-(7-хлор-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида в качестве исходного вещества и нагревании реакционной смеси до 160°C в течение 45 мин.

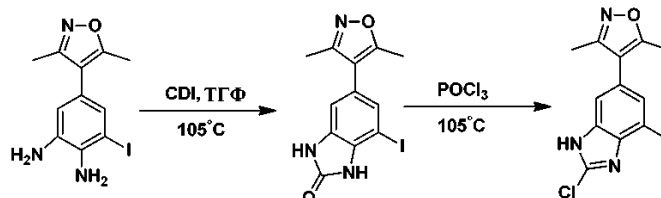
ЖХМС (m/z+1) 462,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (s, 1H), 8,90 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (d, J=8,4 Гц, 6H).

Пример 177.

N-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (1020-177).

Стадия 1. Получение 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она



5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (2,5 г, 7,6 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (2,71 г, 16,72 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (75 мл) в запечатанном сосуде и нагревали до 105°C в течение ночи при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли в EtAc/H<sub>2</sub>O и экстрагировали 4x EtAc. Органические вещества промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем растирали с минимальным EtAc и фильтровали с получением твердых веществ. Процесс повторяли и твердые вещества объединяли с получением 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она.

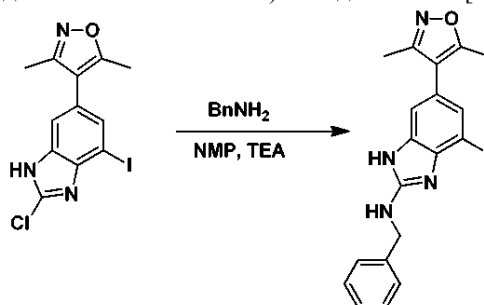
ЖХМС(m/z+1) 356,0.

Стадия 2. Получение 4-(2-хлор-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (4,5 г, 12,67 ммоль) смешивали с 100 мл POCl<sub>3</sub> и нагревали до 105°C в течение ночи. На следующий день POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок подвергали азеотропной перегонке с ДХМ 2x с получением желтовато-коричневого твердого вещества. Неочищенную смесь разбавляли в EtAc и воде, и экстрагировали 3x EtAc. Органические вещества промывали водой и затем вод. бикарбонатом натрия, соевым раствором. Затем органические вещества высушивали над сульфатом натрия и выпаривали досуха при пониженном давлении с получением 4-(2-хлор-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 374,0/376,0.

Стадия 3. N-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-амин



4-(2-Хлор-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (800 мг, 2,14 ммоль) растворяли в 1-метил-2-пирролидиноне (25 мл), и к ним добавляли бензиламин (1,88 мл, 17,14 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7,17 ммоль). Реакционную смесь запечатывали в сосуде под давлением и нагревали до 120°C в течение 1 дня. На тот момент реакционная смесь охлаждалась, затем ее разбавляли в EtAc/вод. хлориде аммония, 3x экстрагировали EtAc, промывали хлоридом аммония 2x, водой 2x, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, после чего выпаривали досуха при пониженном давлении. Осадок

очищали при помощи флэш-хроматографии с применением Нех/ЕтАс в качестве элюента с получением N-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина.

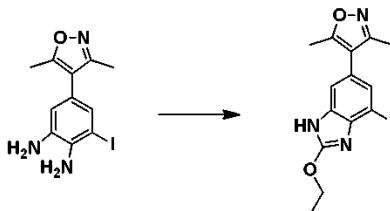
ЖХМС(m/z+1) 445,1.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,34 (ddd, J=33,2, 23,7, 7,0 Гц, 5Н), 7,13-7,06 (m, 1Н), 4,63 (s, 2Н), 2,39 (s, 3Н), 2,23 (s, 3Н).

Пример 178.

4-(2-Этокси-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-178).

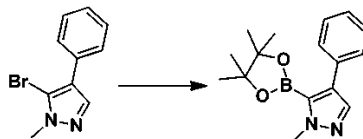
Стадия 1.



5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-3-йодбензол-1,2-диамин (1 г, 3 ммоль) растворяли в тетраэтилортокарбонате (2 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. Затем растворитель выпаривали, и осадок очищали при помощи колоночной комби-флэш-хроматографии с получением 1,1 г 4-(2-этокси-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 384,1 (M+1).

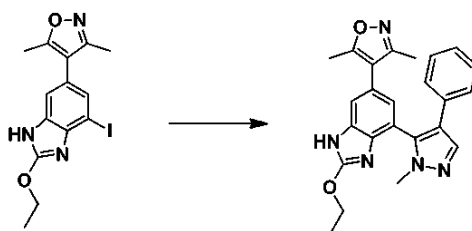
Стадия 2.



5-Бром-1-метил-4-фенил-1Н-пиразол (87 мг, 0,37 ммоль) и пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (373 мг, 1,47 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (2 мл). К вышеуказанной смеси добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 мг, 0,037 ммоль) и ацетат калия (181 мг, 1,85 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл×2). Органический растворитель выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали посредством колоночной комби-флэш-хроматографии (продукт выходит при 45% EtOAc/Гексана) с получением 1-метил-4-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 285,3 (M+1).

Стадия 3.



4-(2-Этокси-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (100 мг, 0,26 ммоль) и 1-метил-4-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (37 мг, 0,13 ммоль) добавляли к смеси растворителей 1,2-диметоксэтана (2 мл) и воды (1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPPSI-iPr (18 мг, 0,026 ммоль) и CsCO<sub>3</sub> (127 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем реакционную смесь фильтровали, и выпаривали органический растворитель, и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 4-(2-этокси-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

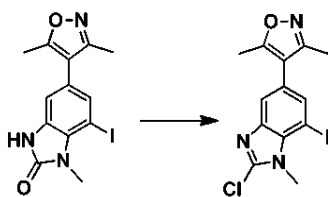
C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 414,5 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (s, 1Н), 7,91 (s, 1Н), 7,64 (d, J=7,6 Гц, 2Н), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 2Н), 6,94 (s, 1Н), 6,86 (s, 1Н), 3,87 (s, 3Н), 4,18 (q, J=8,0 Гц, 2Н), 2,39 (s, 3Н), 2,22 (s, 3Н), 1,22 (t, J=8,0 Гц, 3Н).

Пример 179.

4-(2-Изопропокси-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-179)

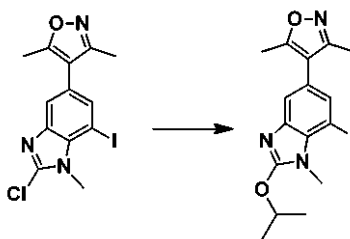
Стадия 1.



5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-7-йод-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он (48 мг, 0,13 ммоль) добавляли к  $\text{POCl}_3$  (0,1 мл) в круглодонной колбе и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Затем  $\text{POCl}_3$  выпаривали, осадок растворяли в  $\text{EtOAc}$ , промывали  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали органический слой над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и затем выпаривали. Осадок высушивали при помощи высоковакуумного насоса с получением 69 мг неочищенного 4-(2-хлор-7-йод-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ . 388,1 (M+1).

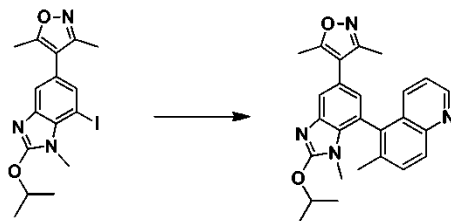
Стадия 2.



4-(2-Хлор-7-йод-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (46 мг, 0,12 ммоль) растворяли в изопропанол (2 мл), к раствору добавляли изопропоксид натрия (195 мг, 2,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали, и осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 14 мг 4-(7-йод-2-изопропокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$ . 412,1 (M+1).

Стадия 3.



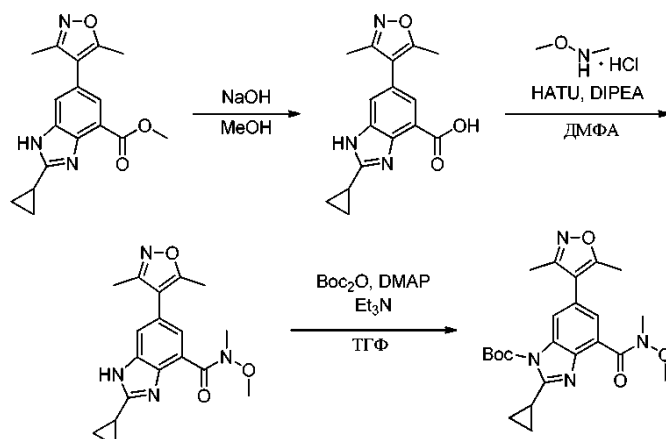
4-(7-Йод-2-изопропокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (13 мг, 0,03 ммоль) и (6-метилхинолин-5-ил)бороновую кислоту (26 мг, 0,14 ммоль) добавляли к смеси растворителей 1,2-диметоксиэтана (2 мл) и воды (1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPPSI-iPr (3 мг, 0,004 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (52 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $130^\circ\text{C}$  в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем реакционную смесь фильтровали, и выпаривали органический растворитель, и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением 4-(2-изопропокси-1-метил-7-(6-метилхинолин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ . 427,5 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,00 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d,  $J=4,0, 8,4$  Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,37-1,34 (m, 6H).

Пример 180.

(4-Хлорфенил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-180)



## Стадия 1.

Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (500 мг, 1,61 ммоль) из примера 101, стадия 4, растворяли в MeOH (5 мл) и NaOH (2M, 1,6 мл). Раствор оставляли для перемешивания при комнатной температуре на ночь. Затем реакционную смесь нейтрализовали до pH=7 при помощи 1н. HCl, и собирали осадок путем вакуумной фильтрации с получением 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты (329 мг, 69%) в виде белого порошка.

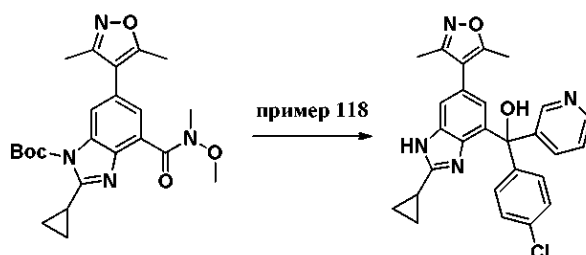
## Стадия 2.

2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновую кислоту (284 мг, 0,95 ммоль) в ДМФА (10 мл) и HATU (581 мг, 2 ммоль) в течение 15 мин, затем добавляли HCl-соль N,O-диметилгидроксиамина (0,28 г, 3 ммоль) и триэтиламина (0,53 мл, 4 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, подвергали обратной экстракции EtOAc 4 раза, выпаривали органический растворитель, очищали на комби-флэш-колонке, выход продукта происходил при 100% EtOAc, количественный выход 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид.

## Стадия 3.

2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид (500 мг, 1,47 ммоль) растворяли в ТГФ, к раствору добавляли Ди-трет-бутилдикарбонат (641 мг, 2,94 ммоль), N,N-Диизопропилэтиламин (0,77 мл, 4,14 ммоль) и 4-(Диметиламино)пиридин (36 мг, 0,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакция завершалась. Разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, выпаривали органический растворитель, очищали на комби-флэш-колонке. Выход продукта происходил при 70% EtOAc/Гексана с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (563 мг, 87%) в виде твердого белого вещества.

## Стадии 4 и 5.



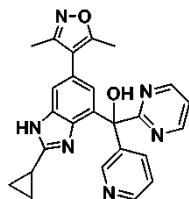
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением хлорида 4-хлорфенилмагния вместо хлорида фенилмагния.

$C_{27}H_{23}ClN_4O_2$  471,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (dd, J=15,4, 3,5 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (d, J=27,1 Гц, 5H).

## Пример 181.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-3-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-181)



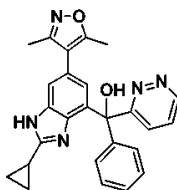
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением бромид 3-пиридилмагния вместо хлорида фенилмагния на стадии 1 и 2-пиримидинилития на стадии 2.

$C_{25}H_{22}N_6O_2$  439,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,90 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,69-8,57 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,54 (dd, J=10,6, 5,7 Гц, 4H), 6,84 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (d, J=28,3 Гц, 4H).

Пример 182.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиридазин-3-ил)метанол (1020-182)



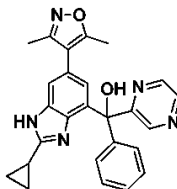
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением 2-пиридазинилития на стадии 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,32-9,14 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (s, 4H).

Пример 183.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиразин-2-ил)метанол (1020-183)



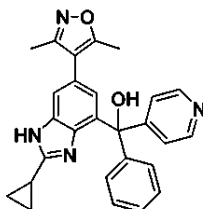
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиразин-2-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением 2-пиразинилития на стадии 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,05 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 6,78 (d, J=1,8 Гц, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,34 (d, J=24,7 Гц, 4H).

Пример 184.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиридин-4-ил)метанол (1020-184)



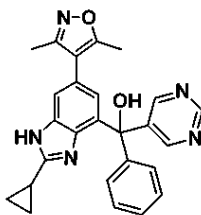
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением 4-пиридинилития на стадии 2.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$  438,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,70-8,64 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,32 (br, J=8,4 Гц, 2H), 1,25 (br, 2H).

Пример 185.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол (1020-185)



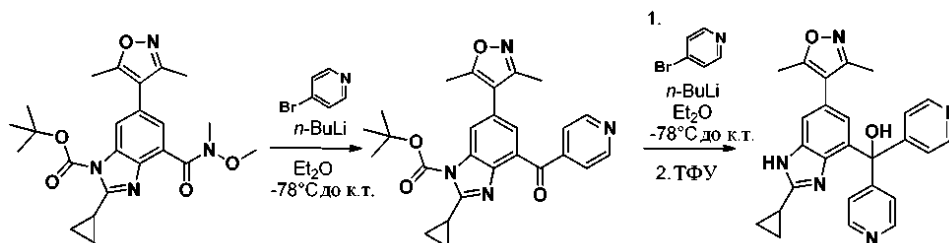
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-5-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 112, с применением 5-пиримидиниллития на стадии 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,55 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,47-7,23 (m, 6H), 6,72 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (d, J=24,4 Гц, 4H).

Пример 186.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-4-ил)метанол (1020-186)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-4-ил)метанол синтезировали с применением 4-бромпиридина в простом эфире сходным образом с примером 112, стадии 1-2.

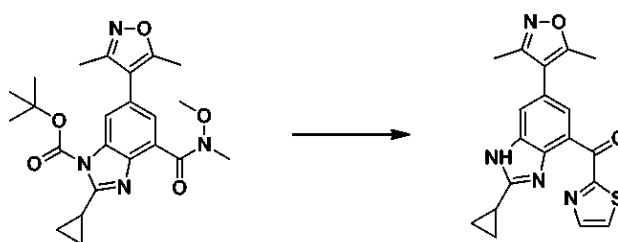
$C_{26}H_{23}N_5O_2$ . МС. 438,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,90 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,56 (td, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

Пример 187.

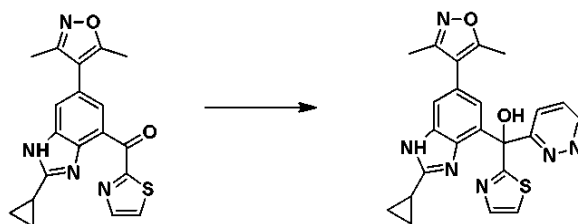
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-187).

Стадия 1.



Тиазол (0,35 г, 4 ммоль) растворяли в 5 мл ТГФ, реакционную колбу помещали в сухую ледяную ацетоновую баню при  $-78^\circ\text{C}$ , к прозрачному раствору добавляли nBuLi (2,55 мл, 1,6 М в гексане), реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата в 2 мл ТГФ к вышеуказанной реакционной смеси при  $-78^\circ\text{C}$ . Температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной, перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой, растворитель выпаривали, осадок очищали при помощи комби-флэш-хроматографии с получением 500 мг (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тиазол-2-ил)метанола.

Стадия 2.



Пиридазин (52 мг, 0,65 ммоль) растворяли в 2 мл ТГФ, затем реакционную колбу помещали в сухую ледяную ацетоновую баню при  $-78^{\circ}\text{C}$ , к прозрачному раствору добавляли ТМР- $\text{MgCl-LiCl}$  (0,365 мл, 1,0 М в Гексане/толуоле), оставляли для нагревания до  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, к реакционной смеси добавляли 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил(тиазол-2-ил)метанон (50 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ при  $-0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , выпаривали органический растворитель, затем очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. После этого добавляли 1 мл ТФУ к чистой фракции продукта ВЭЖХ и выпаривали растворитель при  $50^{\circ}\text{C}$ , осадок снова очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 13 мг (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанола.

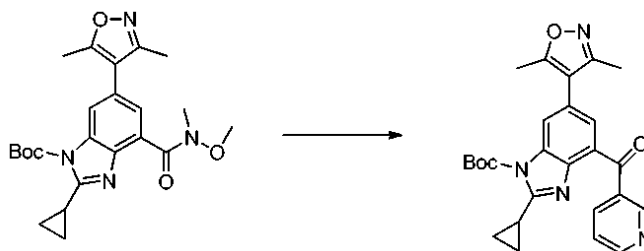
$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ . 445,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,44 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 9,29-9,17 (m, 1H), 8,07-7,82 (m, 2H), 7,73 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,63 (tt,  $J=8,4, 6,0$  Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H).

Пример 188.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3,5-диметилизоксазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-188).

Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-никотиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

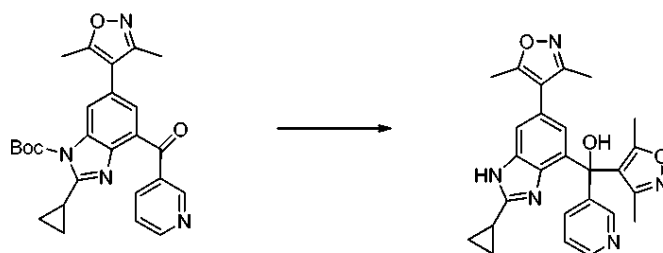


К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (300 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор 3-пиридинил  $\text{MgCl}$  (2 экв.), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К указанному раствору добавляли 3-пиридинил  $\text{MgCl}$  (2 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли дополнительные 0,25 ммоль 3-пиридинил  $\text{MgCl}$ , и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-никотиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ . МС. m/z 459,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d)  $\delta$  8,92 (dd,  $J=2,2, 0,9$  Гц, 1H), 8,79 (dd,  $J=5,0, 1,7$  Гц, 1H), 8,25 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,07 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,57 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 2,76 (ddd,  $J=8,0, 5,0, 2,8$  Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,73 (s, 9H), 1,08-0,95 (m, 4H).

Стадия 2. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3,5-диметилизоксазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол

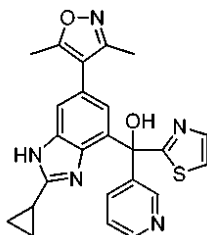


К раствору 3,5-диметилизоксазола (446 мг, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор бутиллитий (96 мг, 1,5 ммоль, 1,6 М в ТГФ), и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. К указанному раствору добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-никотиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (69 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (3 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3,5-диметилизоксазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанола.  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ . МС  $m/z$  456,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,59 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,52 (dd,  $J=5,0$ , 1,5 Гц, 1H), 7,85 (ddd,  $J=8,1$ , 2,3, 1,5 Гц, 1H), 7,51-7,34 (m, 2H), 6,43 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 4H).

Пример 189.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-189)



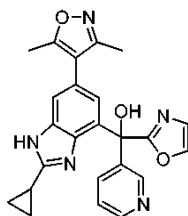
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 188, с применением тиазола.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . МС  $m/z$  444,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,64 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,44 (dd,  $J=4,6$ , 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dt,  $J=8,4$ , 1,9 Гц, 1H), 7,81 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,39 (dd,  $J=8,1$ , 4,8 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 4H).

Пример 190.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-190)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 188, с применением оксазола.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метанол:

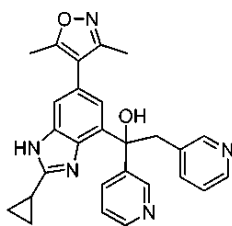
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ . МС  $m/z$  428,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,66 (t,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,52-8,41 (m, 1H), 8,10-7,84 (m, 2H), 7,42 (dd,  $J=8,1$ , 4,8 Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,09 (d,  $J=7,9$  Гц, 4H).

Пример 191.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1,2-ди(пиридин-3-ил)этанол (1020-191)





1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1,2-ди(пиридин-3-ил)этанол синтезировали способом, аналогичным примеру 188, с применением 3-пиколина.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1,2-ди(пиридин-3-ил)этанол:

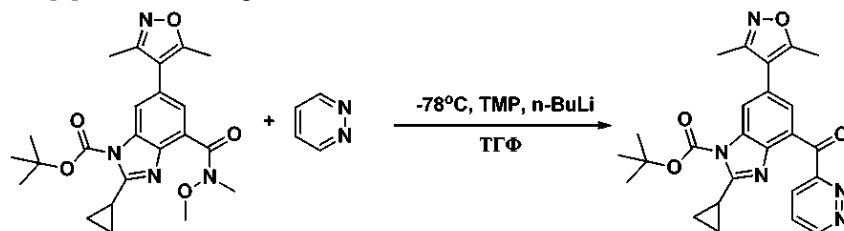
$C_{27}H_{25}N_5O_2$ . МС  $m/z$  452,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,93 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 8,55-8,44 (m, 2H), 8,14 (dd,  $J=8,1$ , 1,7 Гц, 1H), 7,84 (ddd,  $J=15,5$ , 8,2, 5,4 Гц, 2H), 7,55 (dd,  $J=10,0$ , 1,3 Гц, 2H), 4,14 (d,  $J=2,2$  Гц, 2H), 2,50 (dd,  $J=8,8$ , 1,9 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,32 (td,  $J=6,9$ , 6,3, 3,9 Гц, 2H).

Пример 192.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанол (1020-192).

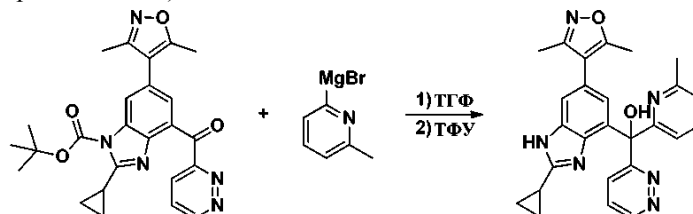
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, содержащую ТГФ и 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (1,6 мл, 9,6 ммоль) при  $-78^\circ C$  по каплям добавляли  $n-BuLi$  (5,9 мл, 9,5 ммоль, 1,6 М). После перемешивания в течение 15 мин, добавляли пиридазин (0,66 мл, 9,1 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбомойл)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (500 мг, 1,1 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания в течение 30 мин, затем убрали из холодной бани для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной  $H_2O$  и трижды экстрагировали  $EtOAc$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $NaCl$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (270 мг, выход 52%).

$C_{25}H_{25}N_5O_4$ . МС.  $m/z$  460,5 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанола



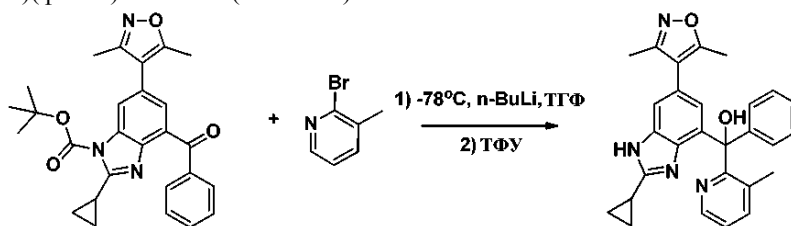
В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (1,3 мл, 0,33 ммоль, 0,25 М). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 30 мин. После завершения раствор гасили деионизованной  $H_2O$  и трижды экстрагировали  $EtOAc$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $NaCl$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи флэш-хроматографии с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанола.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$ . МС.  $m/z$  443,5 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,09 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,37 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,20 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,09 (d,  $J=7,1$  Гц, 4H).

Пример 193.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанола (1020-193)



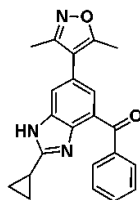
С применением промежуточного соединения из примера 112, стадия 1, в высушенную над пламенем колбу, содержащую ТГФ и 2-бром-3-метилпиридин (56 мл, 0,33 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (0,41 мл, 6,6 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-4-бензоил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль) в 2 мл ТГФ. Раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной  $\text{H}_2\text{O}$  и трижды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанола.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ . МС.  $m/z$  451,5 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,62 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,46-7,27 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (d,  $J=18,5$  Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 4H).

Пример 194.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)метанона (1020-194)



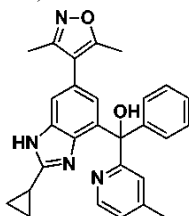
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)метанон получали из примера 193. В данном случае исходное вещество со снятой защитой восстанавливали и характеризовали.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ . МС.  $m/z$  358,4 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,67 (dd,  $J=18,5, 11,1$  Гц, 2H), 7,56 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (d,  $J=8,1$  Гц, 4H).

Пример 195.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(4-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанола (1020-195)



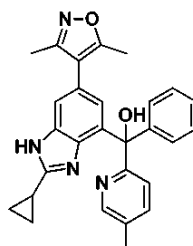
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(4-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 193, с заменой 2-бром-3-метилпиридина на 2-бром-4-метилпиридин.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ . МС.  $m/z$  451,5 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}$ )  $\delta$  8,33 (d,  $J=37,9$  Гц, 1H), 7,77 (d,  $J=51,4$  Гц, 1H), 7,49-7,03 (m, 8H), 6,78 (d,  $J=63,4$  Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 0,95 (s, 4H).

Пример 196.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанола (1020-196)



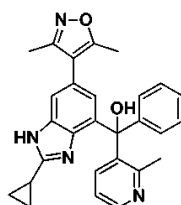
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 193, с заменой 2-бром-3-метилпиридина на 2-бром-5-метилпиридин.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . МС. m/z 451,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,61 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,45-7,19 (m, 7H), 6,33 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (d, J=8,2 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,11 (dd, J=18,3, 7,0 Гц, 4H).

Пример 197.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(2-метилпиридин-3-ил)(фенил)метанола (1020-197)



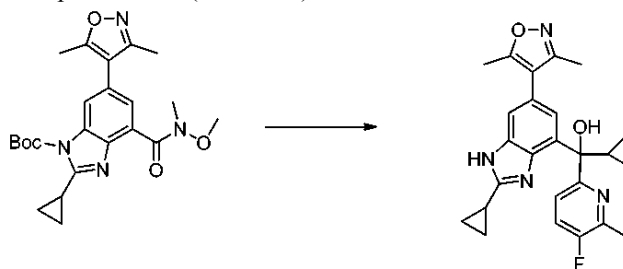
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(2-метилпиридин-3-ил)(фенил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 193, с заменой 2-бром-3-метилпиридина на 3-бром-2-метилпиридин.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . МС. m/z 451,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,33 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (dt, J=16,0, 7,6 Гц, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,10-0,89 (m, 4H).

Пример 198.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (1020-198)



Стадия 1.

К раствору 2-бром-5-фтор-6-метилпиридина (345 мг, 1,82 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли  $iPrMgCl/LiCl$  (0,187 г, 1,8 ммоль, 1 М в ТГФ), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К указанному раствору добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (100 мг, 0,227 ммоль) в ТГФ (2 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл), и раствор промывали вод.  $NH_4Cl$  и соевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в  $CH_2Cl_2$ ), затем 0-60% EtOAc в гексане) с получением кетонового промежуточного соединения (30 мг), которое растворяли в 2-метил-ТГФ (2 мл) для следующей реакции.

Стадия 2.

К раствору 2-бром-5-фтор-6-метилпиридина (93 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли  $iPrMgCl/LiCl$  (50 мг, 0,49 ммоль, 1 М в ТГФ) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К указанному раствору добавляли раствор кетона, полученного выше, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл), и раствор промывали  $NH_4Cl$  вод. и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хрома-

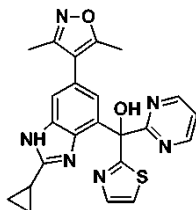
тографии на силикагеле (0-100% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 0-60% EtOAc в гексанах) с получением N-Вос-защищенного продукта, который растворяли в ТГФ (2 мл), ТФУ (2 мл) и воде (0,1 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением 1-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола.

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. МС m/z 435,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,72 (ddd, J=8,7, 3,6, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,18 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2,67 (tt, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 2,51 (d, J=2,9 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,40 (dddd, J=14,2, 7,4, 5,6, 3,9 Гц, 2H), 0,94 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 199.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-199)



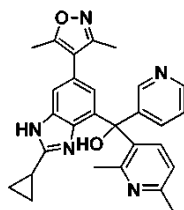
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тиазол-2-ил)метанол синтезировали сходным образом с примером 198.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. 445,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 2H).

Пример 200.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,6-диметилпиридин-3-ил)метанол (1020-200)



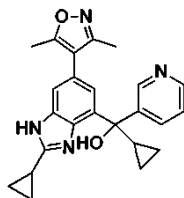
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,6-диметилпиридин-3-ил)метанол синтезировали сходным образом с примером 198.

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 466,2 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (d, J=3,6 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,31 (bs, 1H), 6,88 (bs, 2H), 6,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,13-1,01 (m, 4H).

Пример 201.

Циклопропил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-201)



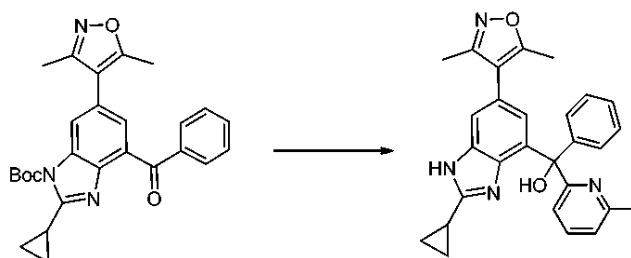
Циклопропил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол синтезировали сходным образом с примером 198.

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 401,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,70 (dd, J=1,2, 6,4 Гц, 1H), 8,42 (tt, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 4H).

Пример 202.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанол (1020-202)

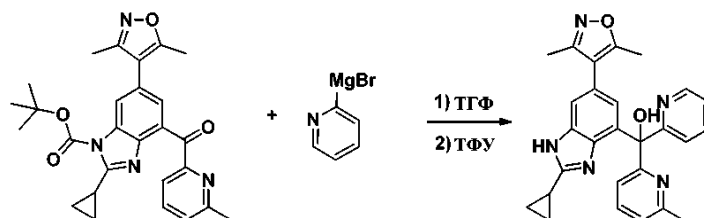


В колбу, содержащую трет-бутил-4-бензоил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (5 мл) и к нему добавляли бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (2,6 мл, 0,66 ммоль, 6 экв., 0,25 М ТГФ, Rieke Metals). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(фенил)метанола (в виде рацемата).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 467,23.

Пример 203.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-метилпиридин-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола (1020-203)



В высушенную над пламенем колбу, содержащую ТГФ и трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилпиридиноил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (45 мг, 0,095 ммоль) добавляли бромид (пиридин-2-ил)магния (2,3 мл, 0,57 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания на 1 ч. После завершения раствор гасили деионизованной  $\text{H}_2\text{O}$  и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания на 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

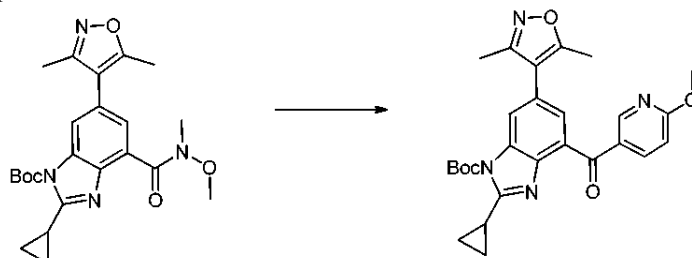
$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ . МС.  $m/z$  452,5 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,80 (td,  $J=7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 2,18 (dd,  $J=13,4, 7,0$  Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (d,  $J=7,9$  Гц, 4H).

Пример 204.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанола (1020-204)

Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метоксиникотиноил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

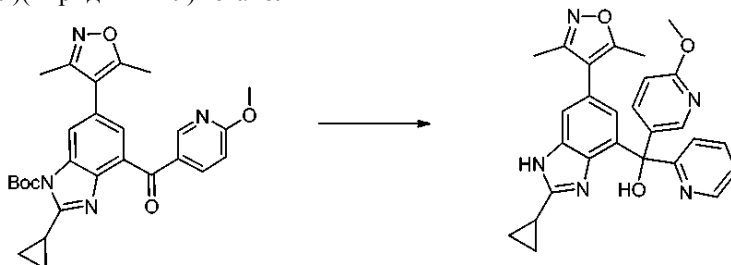


В колбу, содержащую 5-бром-2-метоксипиридин (705 мкл, 5,45 ммоль, 4 экв.) и MeТГФ (10 мл), охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением BuLi (3,41 мл, 5,45 ммоль, 4 экв.). Спустя 30 мин к реакционной смеси добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (600 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.), растворенный в MeТГФ (4 мл). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали EtOAc, и промывали

водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метоксиникотиноил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат подвергали колоночной флэш-хроматографии (325 мг, 49%, 7/3 EtOAc/Hex).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 489,48.

Стадия 2. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанол



В колбу, содержащую 2-бромпиридин (110 мкл, 1,15 ммоль, 8 экв.), добавляли MeTГФ (5 мл), и к ним медленно добавляли BuLi (720 мкл, 1,15 ммоль, 8 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Спустя 45 мин к реакционной смеси медленно добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метоксиникотиноил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), растворенный в MeTГФ (2 мл). После окончания реакцию смесь гасили, экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанола (в виде рацемата).

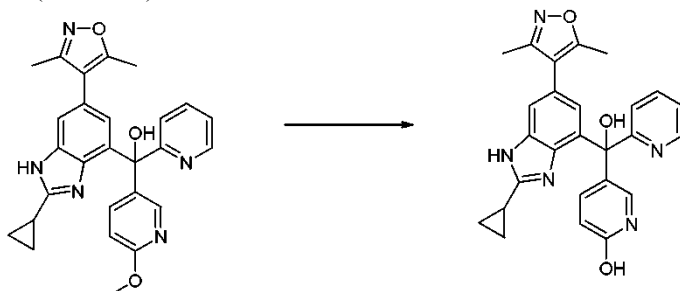
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 468,23.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (ddd,  $J=4,9, 1,8, 0,9$  Гц, 1H), 7,99-7,80 (m, 2H), 7,72 (dt,  $J=8,1, 1,0$  Гц, 1H), 7,64 (dd,  $J=8,8, 2,6$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,42 (ddd,  $J=7,6, 4,9, 1,1$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 6,83 (dd,  $J=8,8, 0,7$  Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (dd,  $J=8,4, 2,8$  Гц, 2H), 1,45-1,26 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -78,08.

Пример 205.

5-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ол (1020-205)



Во флакон для микроволнового реактора, содержащий (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанол (35 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (5 мл), и к нему добавляли HCl (1 мл, 1 н.). Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ола (в виде рацемата).

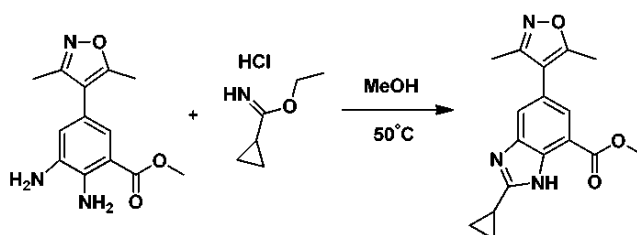
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,61 (ddd,  $J=4,8, 1,8, 0,9$  Гц, 1H), 7,92 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,78 (dt,  $J=8,1, 1,0$  Гц, 1H), 7,58 (dd,  $J=9,6, 2,8$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,40 (ddd,  $J=7,6, 4,8, 1,1$  Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,54 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,63-1,45 (m, 2H), 1,45-1,17 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,94.

Пример 206.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-фторпиридин-3-ил)метанол (1020-206).

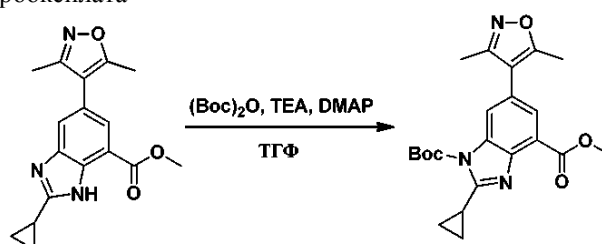
Стадия 1. Получение метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата



Метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат (10 г, 0,038 ммоль) добавляли к MeOH (50 мл), и к ним добавляли этилциклопропанкарбимидата гидрохлорид (8,6 г, 0,507 моль) и нагревали до 50°C в течение 3 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок выпаривали совместно с толуолом (2х), растворяли в EtAc, твердые вещества отфильтровывали и органические вещества промывали водой, после чего растворители удаляли при пониженном давлении с получением метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (11,3 г, 94%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 312,1.

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата

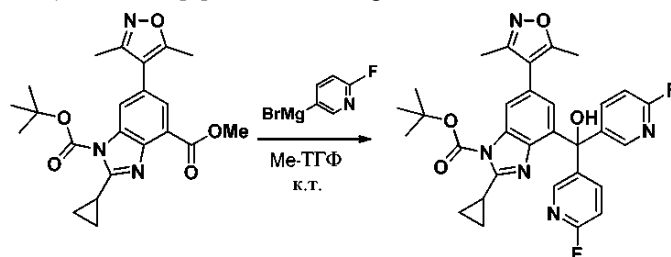


Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (24 г, 77,09 ммоль) смешивали с тетрагидрофураном (500 мл) и к ним добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (33,65 г, 154,17 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (1,88 г, 15,42 ммоль) и наконец триэтиламин (32,33 мл, 231,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. На данном этапе растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок разбавляли в EtAc/вод. хлориде аммония. Вещество 3х экстрагировали EtAc, промывали хлоридом аммония, водой, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия. Растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с применением гексана/EtAc в качестве элюента. Растворители удаляли под пониженным давлением с получением желтоватого твердого вещества. Вещество растирали в минимальном Et<sub>2</sub>O и фильтровали и высушивали на воздухе с получением 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата в виде чисто-белого твердого вещества. (28,0 г, 88%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 411,7.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (ddd, J=8,2, 5,7, 3,1 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,24-1,00 (m, 4H).

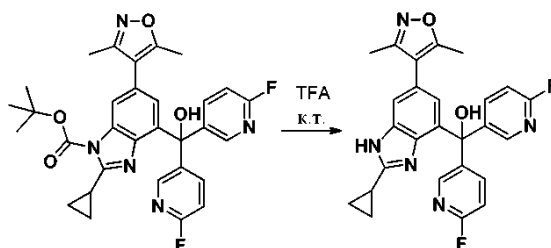
Стадия 3. Получение трет-бутил-4-(бис-(6-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



1-трет-Бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат подвергали воздействию бромида 2-фторпиридин-5-магния (0,062 М в Me-ТГФ, 3,8 мл, 3,0 экв.) при комнатной температуре в течение 16 ч. После водной обработки неочищенное вещество очищали при помощи ВЭЖХ с получением 1-трет-бутил-4-(бис-(6-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. МС. 574,2 (M+1).

Стадия 4. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-фторпиридин-3-ил)метанола



1-трет-Бутил-4-(бис-(6-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат затем подвергали воздействию ТФУ при комнатной температуре в течение 1 ч и 15 мин. После удаления ТФУ при пониженном давлении, вещество очищали при помощи ВЭЖХ с получением 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-фторпиридин-3-ил)метанола.

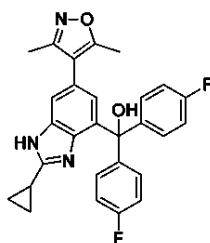
<sup>1</sup>Н ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,95 (td, J=8,0, 2,6 Гц, 2H), 7,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=8,0, 2,6 Гц, 2H), 6,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H).

Примеры 207 и 208.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(4-фторфенил)метанол (1020-207) и

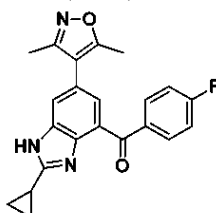
(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (1020-208)

Указанные два соединения получали аналогично способу, описанному в примере 206, стадии 3-4, с применением бромида 4-фторфенилмagnия.



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(4-фторфенил)метанол: C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. МС. 472,1 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=9,6, 6,1 Гц, 4H), 7,11 (t, J=9,6 Гц, 4H), 6,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H).



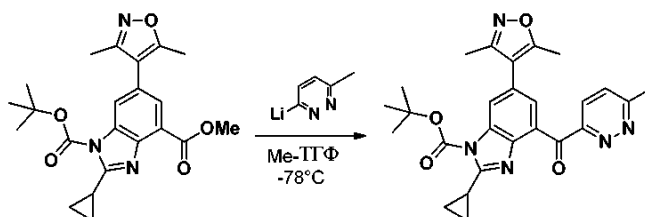
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(4-фторфенил)метанон: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. МС. 376,1 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (dd, J=9,6, 6,1 Гц, 2H), 7,85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (t, J=9,6 Гц, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H).

Пример 209.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридазин-3-ил)метанон (1020-209)

Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилпиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



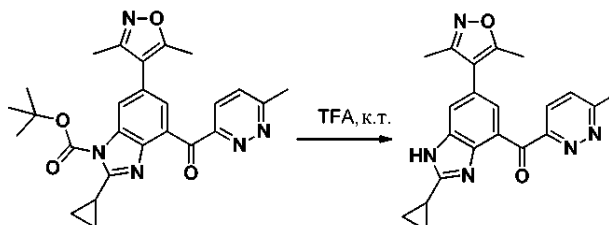
К раствору тетраметилпиперидина (68,7 мг, 0,486 ммоль, 4 экв.) в Me-TF (1 мл) добавляли BuLi (1,4 М в гексане, 0,49 мл, 0,486 ммоль, 4 экв.) при -78°C. Спустя 15 мин к указанному раствору добавля-



ли 3-метилпиридазин (57,2 мг, 0,608 ммоль, 5 экв.) в Ме-ТГФ (3 мл). После перемешивания в течение 1 ч добавляли 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат (50,0 мг, 0,122 ммоль) при -78°C. После водной обработки неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии и препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилпиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

$C_{26}H_{27}N_5O_4$ . МС. 474,2 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридазин-3-ил)метанона



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(6-метилпиридазин-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат подвергали воздействию ТФУ при комнатной температуре в течение 30 мин с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридазин-3-ил)метанона.

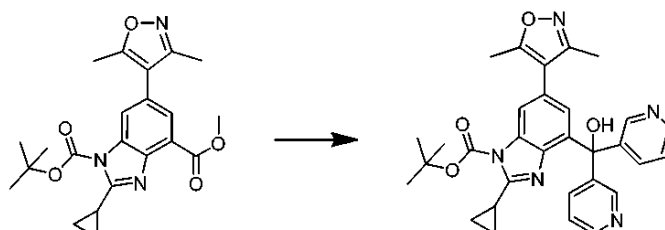
$C_{21}H_{19}FN_5O_2$ . МС. 374,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 4H).

Пример 210.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-3-ил)метил)пиридина 1-оксид (1020-210)

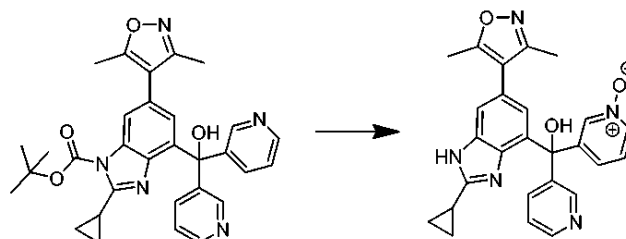
Стадия 1.



1-трет-Бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат (0,15 г) вступал в реакцию с 3-MgCl-пиридином (избыток, Novel, 0,25 М) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 мин. После добавления MeOH (1 мл) летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

ЖХМС (m/z+1) 438,2 (фрагмент исходного вещества - Вос)

Стадия 2.



Субстрат (0,057 г) подвергали обработке МСРВА (0,037 г) в MeOH/ДХМ (1/1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли, осадок растворяли в ТФУ и перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-3-ил)метил)пиридина 1-оксида. Также выделяли бис-N-оксид, см. ниже.

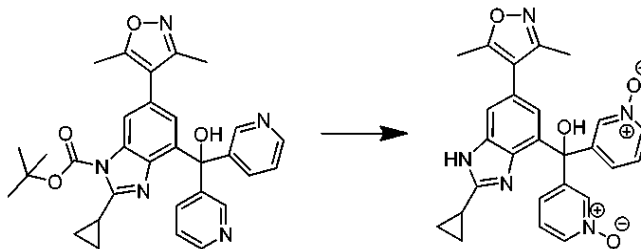
ЖХМС (m/z+1) 454,0.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,63-8,53 (m, 1H), 8,35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61-7,40 (m, 2H), 6,85 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,43 (dd,

$J=8,4, 2,9$  Гц, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Пример 211.

3,3'-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метиле)-бис-(пиридин-1-оксид) (1020-211)



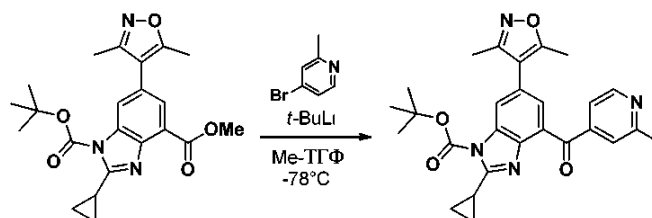
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 569,8.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (t,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,36 (dt,  $J=6,1, 1,5$  Гц, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,00 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,52 (dd,  $J=8,3, 3,0$  Гц, 2H), 1,43-1,29 (m, 2H).

Пример 212.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридазин-3-ил)метанол (1020-212).

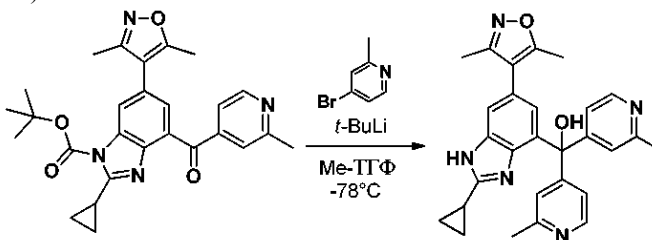
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-метилизоникотиноил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



К раствору 4-бром-2-метилпиридина (41,8 мг, 0,243 ммоль, 4 экв.) в Ме-ТГФ (1 мл) добавляли BuLi (1,7 М в гексане, 0,14 мл, 0,243 ммоль, 4 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Спустя 10 мин к указанному раствору добавляли 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат (25,0 мг, 0,061 ммоль) в Ме-ТГФ (2 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь выделяли. Неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии (35 к 60% EtOAc/гексана) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-метилизоникотиноил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ . МС. 473,2 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(2-метилпиридин-4-ил)метанола



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(2-метилизоникотиноил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат снова подвергали воздействию тех же условий, что при получении настоящего промежуточного соединения, с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(2-метилпиридин-4-ил)метанола.

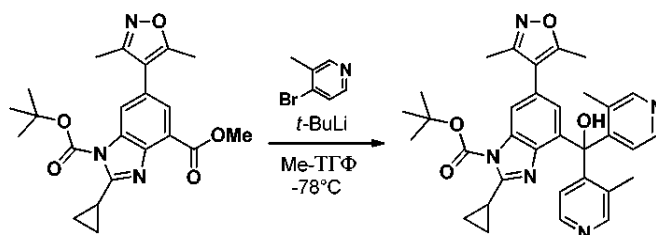
$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . МС. 466,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J=6,4$  Гц, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,84 (d,  $J=6,4$  Гц, 2H), 7,64 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,00 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H).

Пример 213.

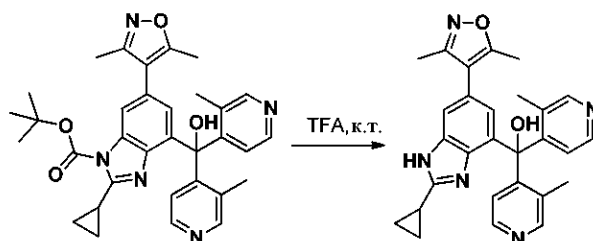
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-метилпиридин-4-ил)метанол (1020-213).

Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксибис-(3-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



К раствору 4-бром-2-метилпиридина (167,2 мг, 0,972 ммоль, 8 экв.) в Ме-ТГФ (1 мл) добавляли Ви-Ли (1,42 М в гексане, 0,68 мл, 0,972 ммоль, 8 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Спустя 10 мин к указанному раствору добавляли 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилат (50,0 мг, 0,122 ммоль) в Ме-ТГФ (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь выделяли. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксибис-(3-метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ . МС. 566,3 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(3-метилпиридин-4-ил)метанола



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксибис-(3-метилпиридин-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат подвергали воздействию ТФУ при комнатной температуре с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(3-метилпиридин-4-ил)метанола.

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . МС. 466,2 (M+1).

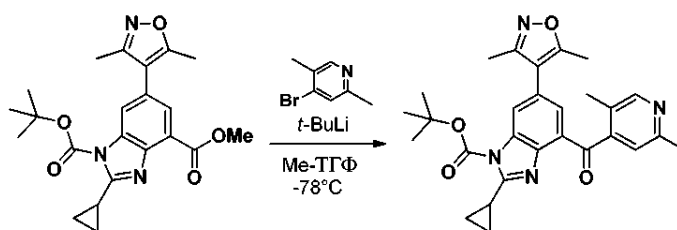
$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,70 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,64 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,61 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,45-1,26 (m, 4H).

Пример 214.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,5-диметилпиридин-4-ил)метанон (1020-214).

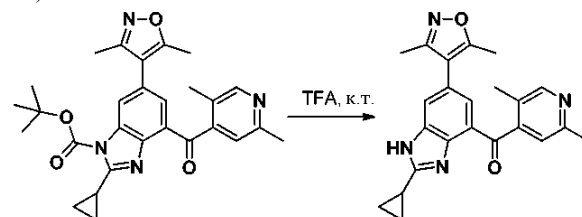
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,5-диметилпиридин-4-ил)метанон синтезировали сходным образом с примером 209, стадии 1-2.

Стадия 1.



$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ . МС. 566,3 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,5-диметилпиридин-4-ил)метанола



$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . МС. 378,2 (M+1).

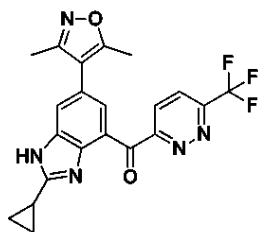
$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,40 (m, 4H).

Пример 215.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-

(трифторметил)пиридазин-3-ил)метанон (1020-215).

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)метанон синтезировали сходным образом с примером 209, стадии 1-2.



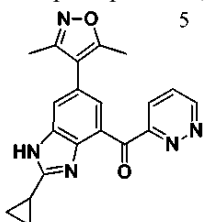
$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ . МС. 428,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,64-1,44 (m, 4H).

Пример 216.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)метанон (1020-216).

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)метанон синтезировали сходным образом с примером 209, стадии 1-2.



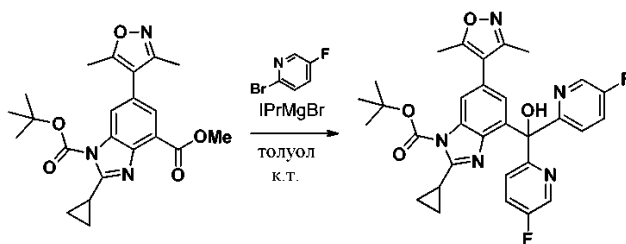
$C_{20}H_{17}F_3N_5O_2$ . МС. 360,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,44 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,6, 5,1 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,65-1,44 (m, 4H).

Пример 217.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанол (1020-217).

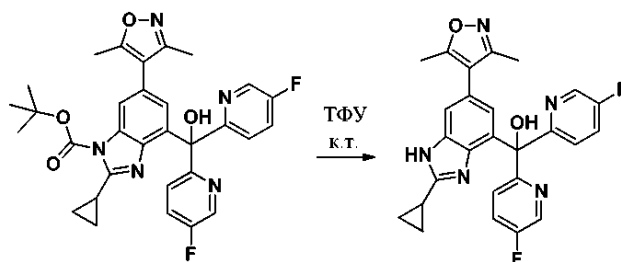
Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(бис-(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



4-Фтор-2-бромпиридин (128,3 мг, 0,729 ммоль, 10 экв.) подвергали воздействию бромида изопропилмагния (2 М, ТГФ, 0,33 мл, 0,656 ммоль, 9 экв.) в толуоле (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (50,0 мг, 0,175 ммоль) в толуоле (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 18ч реакционную смесь выделяли. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(бис-(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

$C_{31}H_{29}F_2N_5O_2$ . МС. 574,2 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанола



трет-Бутил-4-(бис-(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат подвергали воздействию ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления ТФУ смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ и колоночной хроматографии на силикагеле (50 к 100% EtOAc/гексана) с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанола.

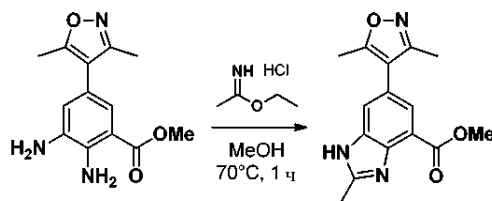
$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ . МС. 474,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,64 (td, J=8,6, 2,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

Пример 218.

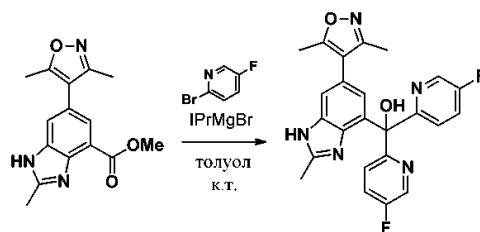
(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанол (1020-218).

Стадия 1. Получение N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида



Метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат (351,8 мг, 1,346 ммоль) подвергали воздействию этилацетамидгидрохлорида в MeOH при 70°C в течение 1 ч. После водной обработки неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (20% к 40% EtOAc/гексана) с получением метил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата.  $C_{15}H_{15}N_3O_3$ . МС. 286,1 (M+1).

Стадия 2. Получение (6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанола



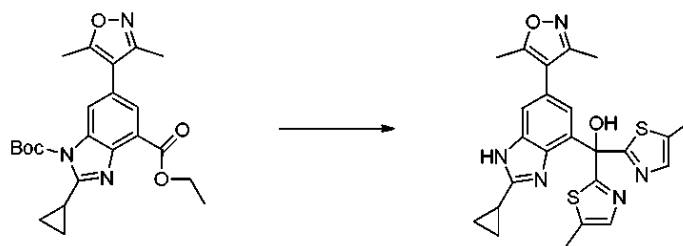
4-Фтор-2-бромпиридин (308,4 мг, 1,753 ммоль, 10 экв.) подвергали воздействию бромида изопропилмагния (2 М, ТГФ, 0,789 мл, 1,58 ммоль, 9 экв.) в толуоле (3 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (50,0 мг, 0,175 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выделяли. Неочищенную смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-2-ил)метанола.

$C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$ . МС. 448,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (s, 2H).

Пример 219.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-метилтиазол-2-ил)метанол (1020-219)



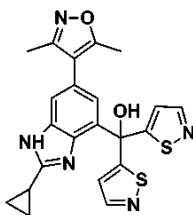
К раствору 5-метилтиазола (170 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли бутиллитий (96 мг, 1,5 ммоль), и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. К раствору 1-трет-бутил-4-этил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1,4-дикарбоксилата (212 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор литиата, полученный ранее, при комнатной температуре, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (2 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл), и органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-метилтиазол-2-ил)метанола.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . МС m/z 478,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,41 (d, J=24,1 Гц, 3H), 7,12 (s, 1H), 2,49-2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (d, J=15,4 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18-1,07 (m, 4H).

Пример 220.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-220)



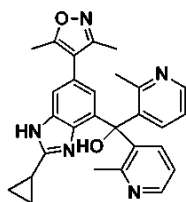
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тиазол-2-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 219.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . 449,9 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (d, J=1,6 Гц, 2H), 7,60 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,6 Гц, 2H), 7,10 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H).

Пример 221.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-метилпиридин-3-ил)метанол (1020-221)



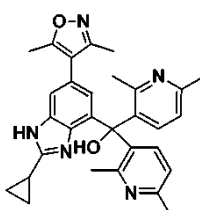
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(6-метилпиридин-3-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 219.

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . 466,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (d, J=4,4 Гц, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (bs, 3H), 6,38 (s, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H).

Пример 222.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(2,6-диметилпиридин-3-ил)метанол (1020-222)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(2,6-

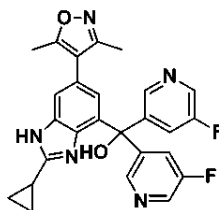
мдиметилпиридин-3-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 219.

$C_{30}H_{31}N_5O_2$ . 494,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,87-7,85 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,10-1,09 (m, 2H).

Пример 223.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-3-ил)метанол (1020-223)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-фторпиридин-3-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 219.

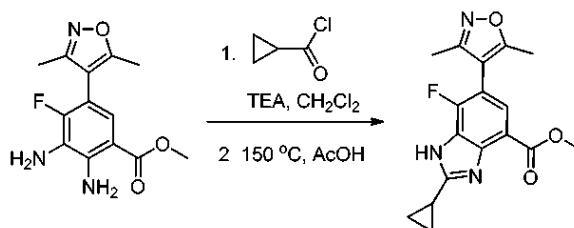
$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ . 474,0 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (d, J=2,8 Гц, 2H), 8,32 (t, J=1,6 Гц, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,39-1,38 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H).

Пример 224.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-224).

Стадия 1. Метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат

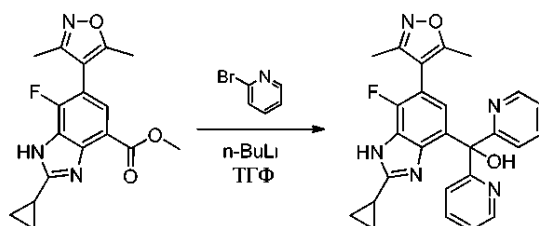


В колбу, содержащую метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фторбензоат (500 мг, 1,95 ммоль, 1 экв.), добавляли 1,2-ДХЭ (20 мл, 0,1 М) и DIPEA (1,0 мл, 5,87 ммоль, 3 экв.). При 0°C добавляли циклопропанкарбонилхлорид (198 мкл, 3,4 ммоль, 1,1 экв.). Реакция была завершена через 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным  $NH_4Cl$ . После высушивания посредством  $MgSO_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха и использовали в следующей реакции в виде неочищенного метил-2-амино-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фторбензоата.

Во флакон для микроволнового реактора помещали метил-2-амино-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фторбензоат, к нему добавляли уксусную кислоту (10 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc, и промывали водой (3x), насыщенным  $NaHCO_3$  и соевым раствором. После высушивания посредством  $MgSO_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием Гексанов-EtOAc с получением метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (535 мг, 85%) в виде светлоричневого порошка.

ЖХМС (m/z+1) 330,04.

Стадия 2. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол



Колбу, содержащую 2-бромпиридин (135 мкл, 1,37 ммоль, 7 экв.) и ТГФ (3 мл), охлаждали до -78°C

перед добавлением BuLi (0,86 мл, 1,37 ммоль, 7 экв.). Через 30 мин к реакционной смеси добавляли метил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (60 мг, 0,197 ммоль, 1 экв.), растворенный в ТГФ (2 мл). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали EtOAc, и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

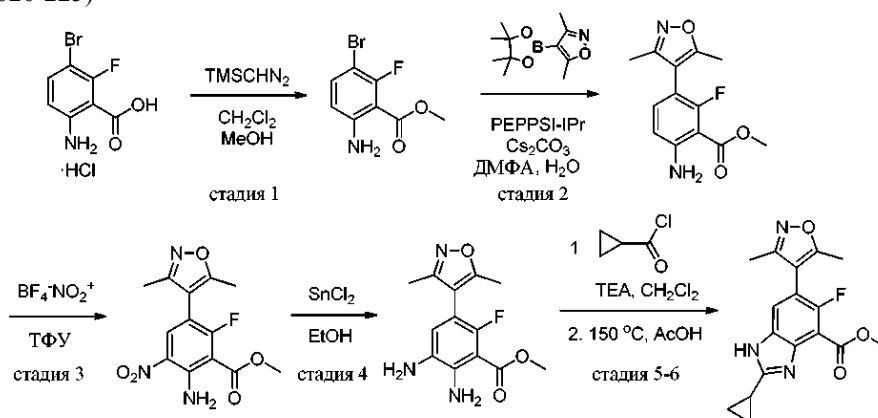
ЖХМС (m/z+1) 455,48.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (ddd, J=5,1, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,09 (ddd, J=9,5, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (dq, J=8,0, 1,5, 1,0 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J=7,4, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 6,97-6,67 (m, 0H), 2,37 (td, J=8,9, 8,4, 4,2 Гц, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,46-1,14 (m, 2H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,94, -132,51.

Пример 225.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-225)



Стадия 1. Метил-6-амино-3-бром-2-фторбензоат.

В колбу, содержащую HCl-соль 6-амино-3-бром-2-фторбензойной кислоты (6000 мг, 22 ммоль, 1 экв.), ДХМ (75 мл) и MeOH (20 мл), медленно добавляли триметилсилилдиазометан (20 мл, 44 ммоль, 2 экв.) в течение 5 мин. Спустя 1 ч реакционную смесь гасили 1н. HCl (3 мл) и концентрировали под вакуумом. Добавляли ДХМ и реакционную смесь промывали раствором бикарбоната натрия и воды, и раствором NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Вещество использовали в чистом виде без дальнейшей очистки до метил-6-амино-3-бром-2-фторбензоата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,20 (dd, J=8,9, 7,1 Гц, 1H), 6,37-6,18 (m, 1H), 3,77 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -99,18 (d, J=7,0 Гц).

Стадия 2. Метил-6-амино-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-фторбензоат.

Метил-6-амино-3-бром-2-фторбензоат (5100 мг, 20,56 ммоль, 1 экв.), пинаколовый эфир 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (6880 мг, 30,84 ммоль, 1,5 экв.), Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1155 мг, 1,03 ммоль, 0,05 экв.), карбонат цезия (20098 мг, 61,68 ммоль, 3 экв.) в 150 мл ДМЭ:H<sub>2</sub>O (2:1) перемешивали и нагревали до 13°C в пробирке под давлением. Затем реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой, затем соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Очистка на силикагеле (Hex/EtOAc) позволяла получить метил-6-амино-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-фторбензоат.

ЖХМС (m/z+1) 265,30.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,03 (dd, J=8,6, 7,6 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=8,5, 1,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,18 (d, J=0,9 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -106,99 (d, J=7,5 Гц).

Стадии 3 и 4. Метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-фторбензоат.

Метил-6-амино-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-фторбензоат (1400 мг, 5,29 ммоль) растворяли в ТФУ (20 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К раствору медленно добавляли тетрафторборат нитрония (13,7 мл, 6,89 ммоль, 1,3 экв., 0,5 М сульфолан) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C, затем спустя 1 ч оставляли для нагревания и прохождения реакции на ночь. Растворители удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении, и осадок растворяли в EtOAc, и раствор промывали водн. NaHCO<sub>3</sub>, затем водой, соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении с получением темно-красного масла/жидкости. Полученное вещество смешивали с 20 мл этанола и хлорида олова(II) (2,50 г, 13,25 ммоль, 2,5 экв.) и нагревали до 110°C в пробирке под давлением. Спустя 2 ч реакционную смесь оставляли для охлаждения, к ней добавляли NaOH (10 мл, 1 н.), перемешивали в течение еще 10 мин и растворители удаляли при пони-



женном давлении. Осадок смешивали с EtOAc и промывали вод. NaHCO<sub>3</sub>, затем водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc в качестве элюента) с получением метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-фторбензоата (1,63 г, выход 41%) в виде светло-окрашенного масла.

ЖХМС (m/z+1) 280,2.

Стадии 5 и 6. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат.

В колбу, содержащую метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-фторбензоат (150 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), добавляли 1,2-ДХЭ (10 мл, 0,1 М) и DIPEA (0,44 мл, 1,53 ммоль, 3 экв.). При 0°C добавляли циклопропанкарбонилхлорид (38 мкл, 0,58 ммоль, 1,1 экв.). Реакция была завершена через 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха, и использовали в следующей реакции в виде метил-3-амино-2-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-фторбензоата.

Во флакон для микроволнового реактора помещали метил-3-амино-2-(циклопропанкарбоксамидо)-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-6-фторбензоат, к нему добавляли уксусную кислоту (10 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc, и промывали водой (3х), насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием Гексанов-EtOAc с получением метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (97 мг, 55%) в виде светло-коричневого порошка.

ЖХМС (m/z+1) 330,04.

Стадия 7.



Колбу, содержащую 2-бромпиридин (60 мкл, 0,61 ммоль, 8 экв.) и ТГФ (3 мл), охлаждали до -78°C перед добавлением BuLi (0,38 мл, 0,61 ммоль, 8 экв.). Через 30 мин к реакционной смеси добавляли метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (25 мг, 0,076 ммоль, 1 экв.), растворенный в ТГФ (2 мл). После окончания, реакционную смесь гасили и экстрагировали EtOAc и промывали водой и затем насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

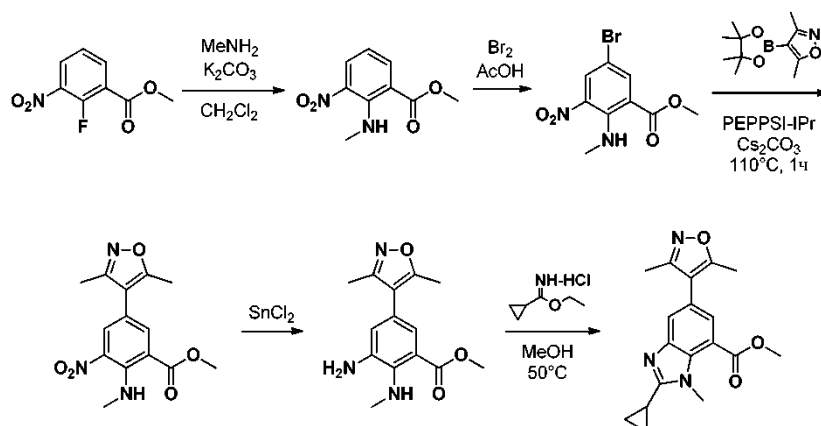
ЖХМС (m/z+1) 455,48.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (ddd, J=5,1, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,02 (td, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,60-7,42 (m, 1H), 2,58 (d, J=4,7 Гц, OH), 2,27 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,49 (dd, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 1,34 (dd, J=4,9, 2,7 Гц, 1H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,91.

Пример 226.

(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-226)



## Стадия 1.

К перемешиваемому раствору 2-фтор-3-нитробензоата (1 г, 5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли метиламин в ТГФ (20 мл, 40 ммоль, 2 М). За ходом реакции наблюдали при помощи ЖХМС, которая показала полное превращение метил-2-фтор-3-нитробензоата. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (50 мл). Органическое вещество конденсировали с получением 2-(метиламино)-3-нитробензоата (1 г, 95%).

## Стадия 2.

К перемешиваемому раствору метил-2-(метиламино)-3-нитробензоата (2 г, 10 ммоль) в уксусной кислоте (14 мл) добавляли бром (0,49 мл, 10 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По данным ЖХМС реакция была завершена, после чего смесь выливали на лед (~100 г). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали при помощи высокого вакуума с получением метил-5-бром-2-(метиламино)-3-нитробензоата (2,6 г, 94%) в виде твердого оранжевого вещества.

## Стадия 3.

К перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-(метиламино)-3-нитробензоата (1,5 г, 5,2 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и воде (3 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (2,1 г, 9,3 ммоль) и затем карбонат цезия (2,8 г, 8,6 ммоль). После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли катализатор PEPPSI-iPr (0,2 г, 0,2 ммоль), и реакционную смесь снова дегазировали аргоном в течение еще 15 мин. После этого полученную реакционную смесь нагревали и перемешивали при 110°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. За ходом реакции наблюдали при помощи ЖХМС до ее завершения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc (25 мл) и водой (15 мл). Для выделения продукта дважды использовали EtOAc (25 мл). Органические слои объединяли и высушивали посредством сульфата магния и конденсировали. Полученную смесь очищали при помощи хроматографии с нормальной фазой 0-25% (EtOAc/Гексаны) с получением метил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метиламино)-3-нитробензоата (1,5 г, 38%).

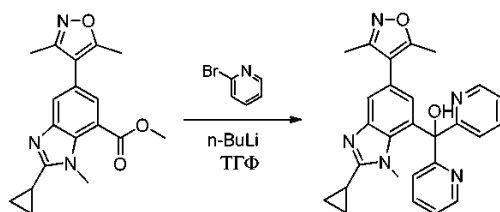
## Стадия 4.

К перемешиваемому раствору метил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метиламино)-3-нитробензоата (0,6 г, 2 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли хлорид олова (1,87 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. После этого полученную реакционную смесь нагревали с перемешиванием при 60°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. По данным ЖХМС реакция была завершена. Вещество конденсировали до твердого темного вещества, затем суспендировали в EtOAc. Затем его фильтровали через целит и конденсировали с получением метил-3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метиламино)бензоата (0,5 г, 99%).

## Стадия 5.

К перемешиваемому раствору метил-3-амино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метиламино)бензоата (6,5 г, 24,0 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли этилциклопропанкарбимидата гидрохлорид (4,2 г, 30 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Затем смесь конденсировали и выпаривали совместно с толуолом (100 мл) с получением метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (7,5 г, 98%).

Стадия 6. (2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол



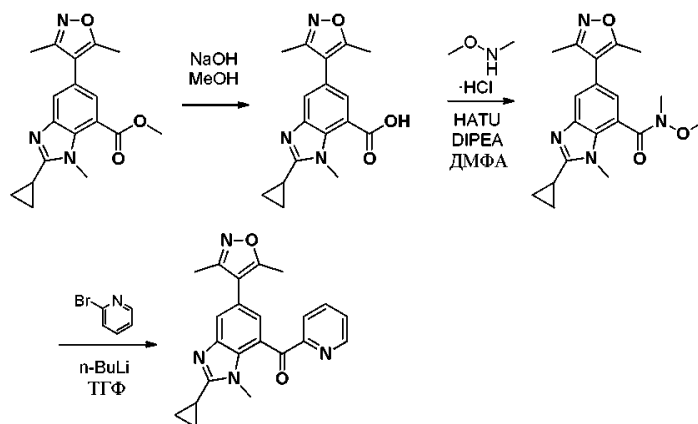
2-Бромпиридин (0,18 мл, 1,84 ммоль) растворяли в ТГФ (22 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,28 мл, 2,02 ммоль, 1,6 М), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат (150 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи ЖХМС, и когда она была завершена, смесь гасили водой (50 мл) и  $\text{EtOAc}$  (50 мл), органический слой экстрагировали и конденсировали до состояния светлого масла. Масло очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ 0-50% (Ацетонитрил/вода) с получением (2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола (110 мг, 54%).

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$  МС=452,21 (M+H+).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (ddd,  $J=5,0, 1,8, 0,9$  Гц, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,44 (ddd,  $J=7,6, 4,9, 1,1$  Гц, 2H), 6,50 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=13,5$  Гц, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H).

Пример 227.

(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-227)



Стадия 1.

К перемешиваемому раствору метил-2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (4,5 г, 14 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (100 мл) добавляли гидроксид натрия (1,2 г, 30 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до  $40^{\circ}\text{C}$  в течение ночи в атмосфере аргона. За ходом реакции наблюдали при помощи ЖХМС, и она была завершена. Затем смесь конденсировали до твердого вещества с получением 2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоновой кислоты (4,1 г, 95%).

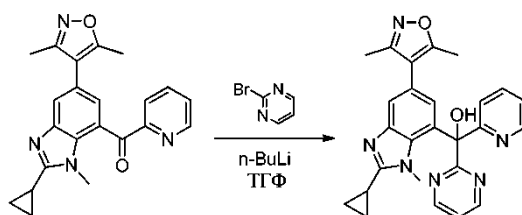
Стадия 2.

2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоновую кислоту (1,2 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (15 мл) и HATU (1,76 г, 4,6 ммоль) в течение 15 мин, затем добавляли HCl-соль N,O-диметилгидроксиламина (0,56 г, 5,8 ммоль) и DIPEA (3,1 мл, 22 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали солевым раствором, подвергали обратной экстракции  $\text{EtOAc}$  4 раза, выпаривали органический растворитель, очищали при помощи хроматографии с нормальной фазой 0-100% ( $\text{EtOAc}$ /Гексаны) с получением 2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N,1-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Стадия 3.

2-Бромпиридин (0,80 мл, 8,4 ммоль) растворяли в ТГФ (35 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (6,2 мл, 10,0 ммоль, 1,6 М) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли 2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N,1-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид (0,5 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл), и реакционную смесь оставляли для достижения  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин, после чего гасили водой. Реакционную смесь гасили  $\text{EtOAc}$ , дважды промывали солевым раствором, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)метанола (0,46 г, 88%).

Стадия 4. (2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол



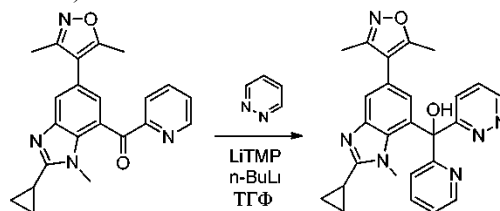
(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-бромпиримидина и (2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$  МС=453,23 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,21 (dd, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,92 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,46 (ddd, J=7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,67 (d, J=11,2 Гц, 3H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,28 (dt, J=6,5, 3,4 Гц, 3H).

Пример 228.

(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридазин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-228)



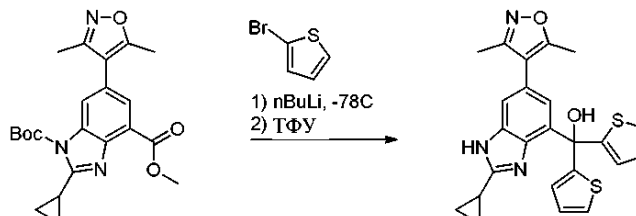
2,2,6,6-Тетраметилпиперидин(0,15 мл, 0,88 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл) и охлаждали до -78°C, добавляли n-BuLi (0,50 мл, 0,80 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, и добавляли пиридазин (0,06 мл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли (2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)метанол (100 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, затем гасили 1 М HCl (5 мл), после чего реакционную смесь концентрировали и добавляли ТФУ (2 мл), и снова концентрировали до светло-желтого масла. Затем реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ 0-60% (ацетонитрил/вода) с получением (2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридазин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$  МС=453,32 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,85 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,94 (ddd, J=8,0, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,44 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,48 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,40 (tt, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50-1,39 (m, 3H), 1,30 (ddt, J=5,8, 4,8, 1,9 Гц, 3H).

Пример 229.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(тиофен-2-ил)метанол (1020-229)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(тиофен-2-ил)метанол синтезировали с применением 1-трет-бутил-4-метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1,4-дикарбоксилата и 2-бромтиофена сходным образом с примером 206.

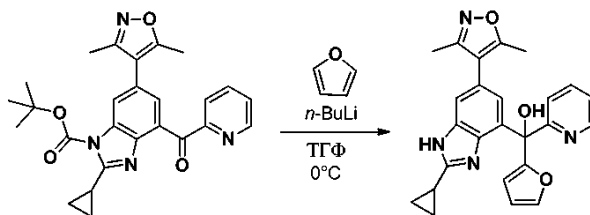
$C_{24}H_{21}N_3O_2S_2$  МС=447,80 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,48 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,34 (d, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 230.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(фуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-230).

Титульное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 106, стадия 2.



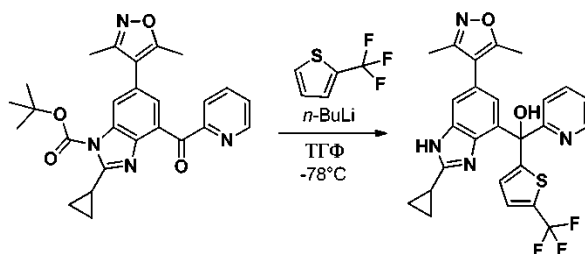
$C_{25}H_{22}N_4O_3$ . МС. 427,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (td, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J=8,0, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=4,8, 1,0 Гц, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,34 (m, 4H).

Пример 231.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-4-ил)(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)метанол (1020-231)

Титульное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 106, стадия 2.



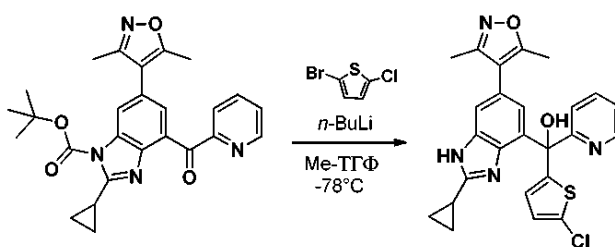
$C_{26}H_{21}F_3N_4O_2S$ . МС. 511,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,64 (td, J=4,8 Гц, 1H), 7,92 (td, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Пример 232.

(5-Хлортиофен-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-232).

Титульное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 106, стадия 2.



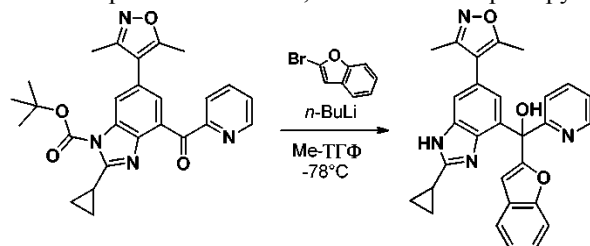
$C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$ . МС. 477,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,91 (td, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=6,7, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=3,2 Гц, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Пример 233.

Бензофуран-2-ил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-233).

Титульное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 106, стадия 2.



$C_{29}H_{24}N_4O_3$ . МС. 477,2 (M+1).

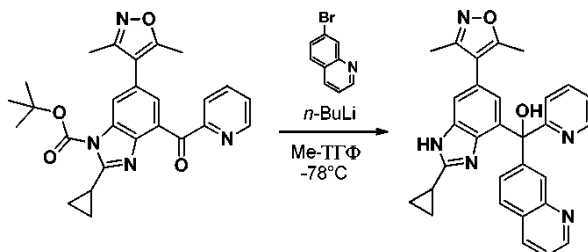
$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,96 (td, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,57 (d,

J=6,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=6,4, 4,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,60-1,30 (m, 4H).

Пример 234.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(хинозолин-7-ил)метанол (1020-234).

Титульное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 106, стадия 2.

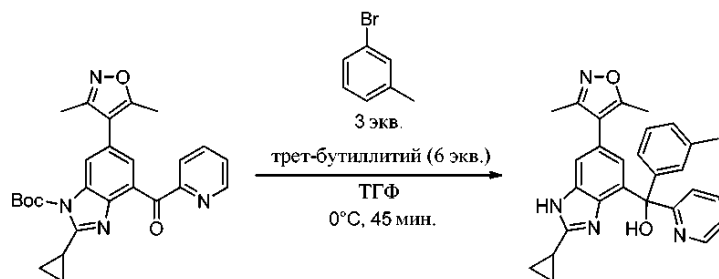


$C_{30}H_{25}N_5O_2$ . МС. 488,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,75 (dd, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,66 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (td, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,28 (dd, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,31 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 4H).

Пример 235.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(м-толил)метанол (1020-235)



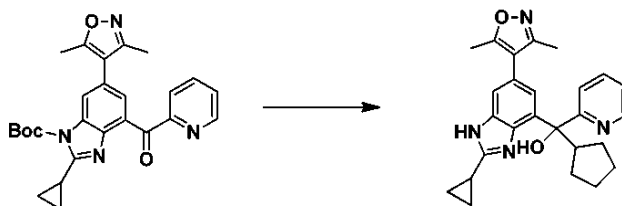
В двугорлой круглодонной колбе вместимостью 50 мл раствор 3-бромтолуола (30 мкл, 0,25 ммоль), перемешиваемый в тетрагидрофуране (2 мл), охлаждали до  $-78^\circ C$  на бане сухой лед/ацетон. По каплям добавляли раствор 1,47 М трет-бутиллития в пентане (330 мкл, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 15 мин. В раствор 1 мл тетрагидрофурана по каплям добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (36,8 мг, 0,803 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакция была завершена через 15 мин, смесь гасили соевым раствором и разбавляли этилацетатом. Органический слой разделяли и сохраняли, водный слой трижды подвергали обратной экстракции этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь выделяли при помощи препаративной ТСХ с получением титульного соединения (19,4, 54%).

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . 451,2 (M+1). Rf=0,15 (1:1 Этилацетат:Гексан).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,81 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=7,4, 5,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,00 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=5,8, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,43 (td, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,41 (dd, J=8,5, 4,5 Гц, 2H).

Пример 236.

Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-236)



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (35 мг, 0,076 ммоль) растворяли в 5 мл ТГФ, затем в реакционную колбу добавляли бромид циклопропилмагния при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

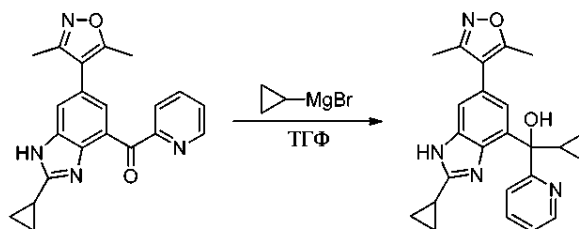
температуре в течение ночи. Затем ее гасили водой. К обработанной смеси добавляли 1 мл ТФУ, нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением циклопропил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{28}N_4O_2$ , 429,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) 8,49-8,48 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,44-1,42 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H).

Пример 237.

Циклопропил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-237)



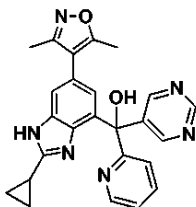
Бромид циклопропилмагния (0,9 мл, 0,45 ммоль) добавляли к раствору (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола (40 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) при комнатной температуре и оставляли для перемешивания в течение 30 мин, после чего гасили водой, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением циклопропил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{24}H_{24}N_4O_2$  401,4 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,53 (dt,  $J=4,8, 1,3$  Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (ddd,  $J=7,1, 5,0, 2,3$  Гц, 1H), 2,61 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,42-1,24 (m, 4H), 0,70-0,40 (m, 4H).

Примеры 238 и 239.

(R)- и (S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол



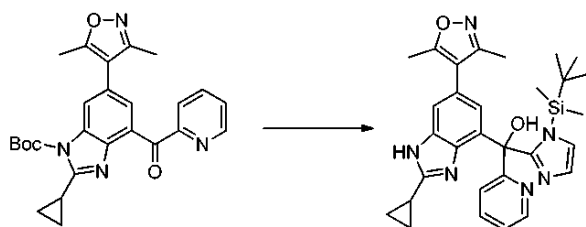
Энантимеры, описанные соединением 1020-108, разделяли при помощи хиральной колонки (DAI-CEL, ChiralPak AD-H, Гептан/ИРА 70:30) с получением следующих энантимеров.

Первое элюирующее соединение представляет собой 1020-238, второе элюирующее соединение представляет собой 1020-239.

Пример 240.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(1Н-имидазол-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-240).

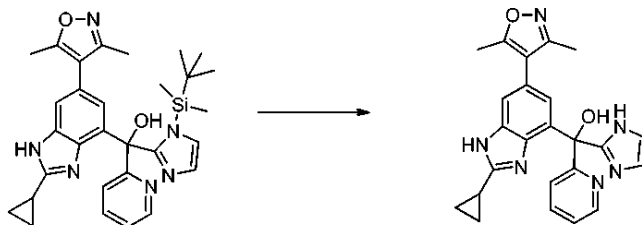
Стадия 1. Получение (1-(трет-бутилдиметилсилил)-1Н-имидазол-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола



К раствору N-TBS-имидазола (16 мг, 0,087 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли LiBu (0,044 ммоль), и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К данному раствору добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (20 мг, 0,044 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл) и органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле

(0-50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением фракции, содержащей (1-(трет-бутилдиметилсилил)-1H-имидазол-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола, определенного при помощи ЖХМС, который использовали для следующего снятия защиты без дальнейшей очистки.

Стадия 2. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1H-имидазол-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол



К раствору неочищенного (1-(трет-бутилдиметилсилил)-1H-имидазол-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (0,029 г, 0,11 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1H-имидазол-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

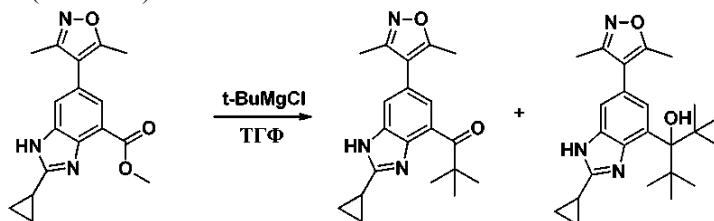
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. МС m/z 427,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,76 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,71 (dd, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 8,15 (ddd, J=8,2, 2,4, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (ddd, J=8,2, 5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,12 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,45 (tt, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,41 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 2H), 1,28 (ddd, J=7,8, 3,6, 1,8 Гц, 3H).

Примеры 241 и 242.

1-(2-(Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (1020-241) и

3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ол (1020-242)



В высушенную над пламенем колбу, содержащую метил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (50 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ, добавляли хлорид трет-бутилмагния (1,6 мл, 1,6 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь оставляли для прохождения реакции на 24 ч. После завершения раствор гасили деионизованной H<sub>2</sub>O и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 1-(2-(циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,2-диметилпропан-1-она. В некоторых случаях были выделены и определены кетон, вторичный и третичный спирт.

Соединение 1020-241: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. МС. m/z 338,5 (M+1).

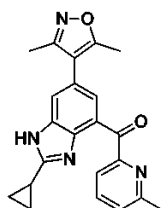
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (dd, J=30,6, 6,8 Гц, 1H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 4H).

Соединение 1020-242: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. МС. m/z 396,3 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,36-1,26 (m, 1H), 1,13 (d, J=9,0 Гц, 23H).

Пример 243.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)метанон (1020-243)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)метанон синтезировали способом, аналогичным примеру 241, с заменой хлорида трет-бутилмагния на



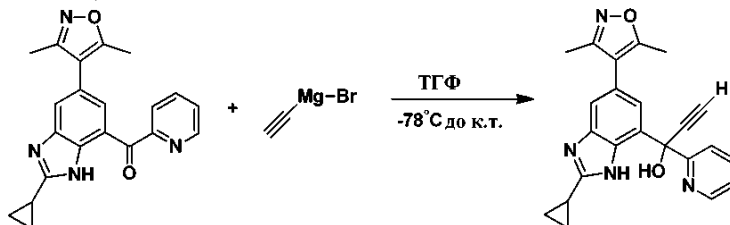
бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ . МС.  $m/z$  373,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,92 (t,  $J=7,7$  Гц, 3H), 7,83 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (t,  $J=6,5$  Гц, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,25-1,18 (m, 4H).

Пример 244.

1-(2-Циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ол (1020-244)



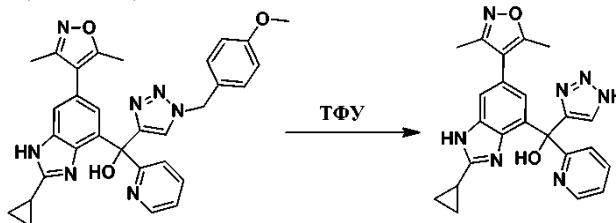
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (100 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до  $-78^\circ C$  в атмосфере аргона. К ним добавляли 0,5 М бромид аэтилмагния (5,6 мл, 2,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли для прохождения реакции на 24 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtAc и водном хлориде аммония, 3х экстрагировали EtAc, затем промывали хлоридом аммония, водой, соевым раствором, затем высушивали органические вещества над сульфатом натрия. Вещество фильтровали, и растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали при помощи хроматографии на силикагеле с применением Hex/EtAc в качестве элюента с получением 1-(2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ола.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 385,1.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,46 (dt,  $J=4,7, 1,3$  Гц, 1H), 8,00 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,86 (td,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,29 (ddd,  $J=7,5, 4,8, 1,2$  Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 4H).

Пример 245.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (1020-245)



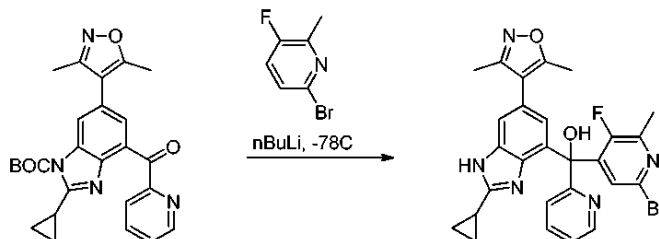
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (25 мг, 0,05 ммоль) из ag-2238 растворяли в 5 мл ТФУ и нагревали до  $65^\circ C$  в течение 4 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде соли ТФУ.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 428,1.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (ddd,  $J=5,0, 1,8, 0,9$  Гц, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,38 (ddd,  $J=7,3, 4,8, 1,3$  Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H).

Пример 246.

(6-Бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-246)



(6-Бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-

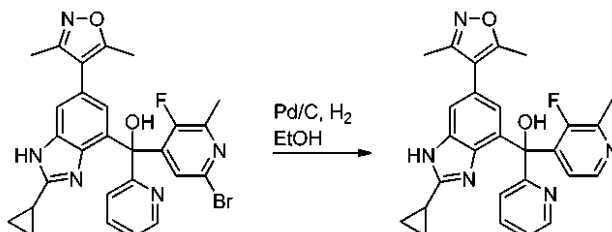
бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол синтезировали с применением 6-бром-3-фтор-3-метилпиридина и трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата сходным образом с примером 5.

$C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$  МС=548,50 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,61-8,52 (m, 1H), 7,72 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J=16,1 Гц, 2H), 7,28 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,37 (d, J=3,2 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 4H), 1,24-1,12 (m, 2H), 1,07 (dt, J=8,6, 3,4 Гц, 2H).

Пример 247.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-247)



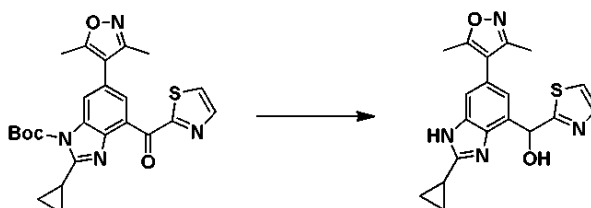
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (40 мг, 0,07 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и к реакционной смеси добавляли Pd/C (20 мг). Затем реакционную смесь дегазировали и помещали в атмосферу водорода при помощи баллона. Спустя 2 ч реакцию останавливали, и смесь фильтровали через целит. EtOH конденсировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Ацетонитрил/вода с 0,1% ТФУ).

$C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$  МС=470,25 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58-8,47 (m, 1H), 8,31 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,79 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,30 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,79 (t, J=1,3 Гц, 1H), 2,57-2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (dq, J=7,9,4,6 Гц, 2H).

Пример 248.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тиазол-2-ил)метанол (1020-248)



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тиазол-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат растворяли в 2 мл MeOH, затем реакционную колбу помещали на ледяную баню, к раствору добавляли NaBH<sub>4</sub> (10 мг, 0,26 ммоль), медленно повышали температуру до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc с получением 170 мг неочищенного продукта. Растворяли 60 мг неочищенного продукта в EtOAc, добавляли 0,5 мл ТФУ, нагревали в течение ночи при 60°C, затем выпаривали растворитель, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 25 мг (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тиазол-2-ил)метанола.

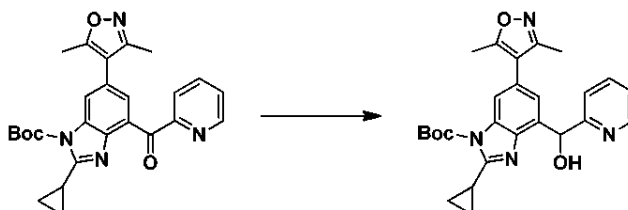
$C_{19}H_{18}N_4O_2S$ . 367,0 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H).

Пример 249.

4-(4-(Циклопропокси(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-249)

Стадия 1.

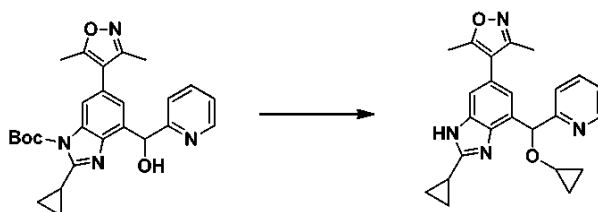


трет-Бутил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (170 мг, 0,37 ммоль) растворяли в 5 мл MeOH, понижали температуру до 0 градусов, добавляли к раствору

NaBH<sub>4</sub> (21 мг, 0,56 ммоль), медленно повышали температуру до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc, выпаривали органический растворитель с получением 170 мг неочищенного 4-(4-(циклопропокси(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 461,5 (M+1).

Стадия 2.



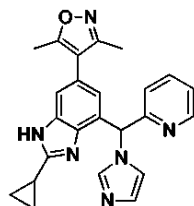
4-(4-(Циклопропокси(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (32 мг, 0,09 ммоль) растворяли в 5 мл ДХМ, к раствору добавляли SOCl<sub>2</sub> (42 мг, 0,36 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли циклопропанол (41 мг, 0,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакция сразу завершалась, и смесь гасили вод. NaHCO<sub>3</sub>, выпаривали органический растворитель, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-(циклопропокси(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 401,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,82-8,81 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 8H).

Пример 250.

4-(4-((1H-имидазол-1-ил)(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-250)



4-(4-((1H-имидазол-1-ил)(пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали сходным образом с примером 249.

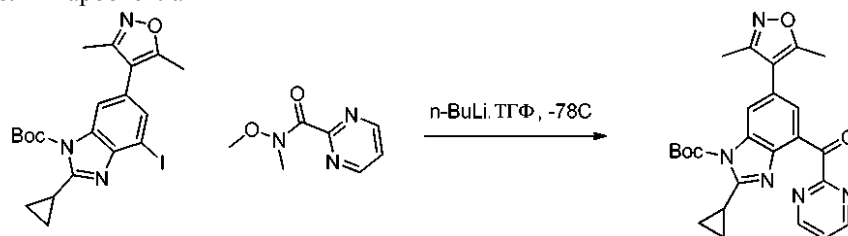
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. 411,0 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,01-9,00 (m, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, J=2,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J=0,8 Гц, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34-1,24 (m, 4H).

Пример 251.

Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-251).

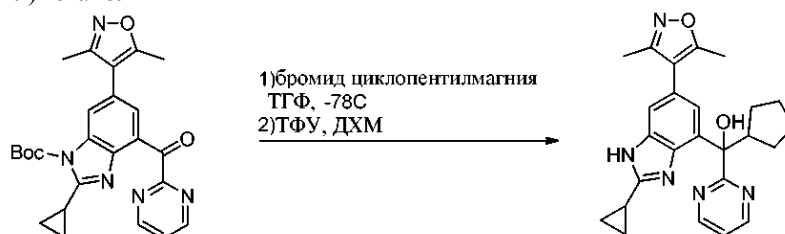
Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В сухую продуваемую аргоном круглодонную колбу добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (2,00 г, 0,004 моль) в ТГФ (75 мл), колбу помещали на баню с температурой -78°C. К реакционной смеси добавляли n-Бутиллитий (3,39 мл, 0,01 моль) в течение периода 2 мин. Быстро добавляли N-метокси-N-метилпиримидин-2-карбоксимид (1,74 г, 0,01 моль) в 25 мл ТГФ и реакционную смесь оставляли для перемешивания на 10 мин. К реакционной смеси добавляли насыщ. хлорид аммония (50 мл) и затем EtOAc (250 мл). Органический слой промывали насыщ. соевым раствором (50 мл), затем высушивали над сульфатом магния и конденсировали до темно-коричневого масла. Затем вещество очищали при помощи хроматографии с нормальной

фазой 0-50% EtOAc/Гексанов с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата, который был использован в следующих примерах.

Стадия 2. Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанол



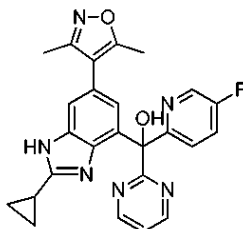
трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли бромид циклопентилмагния (2,0 М) (0,43 мл, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, к ней добавляли насыщ. хлорид аммония (15 мл) и затем EtOAc (20 мл). Органический слой промывали насыщ. соевым раствором (15 мл), затем высушивали над сульфатом магния и конденсировали до желтого масла. Затем вещество прогоняли через небольшой силиконовый поршень и конденсировали. Указанное масло затем растворяли в ДХМ (5 мл), и добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего конденсировали до желтого масла. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-50% Ацетонитрил/Вода) с получением циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанола.

$C_{25}H_{27}N_5O_2$  МС=430,23 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,83 (s, 1H), 8,77 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,65 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (d, J=3,8 Гц, 2H), 1,70-1,43 (m, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,34-1,13 (m, 7H).

Пример 252.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-фторпиримидин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-252)



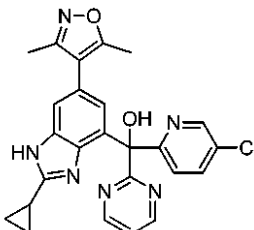
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-фторпиримидин-2-ил)(пиримидин-2-ил)метанол синтезировали с применением 2-магнийбромид-5-фторпиримидина и трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата способом, аналогичным примеру 248, стадия 2.

$C_{25}H_{21}FN_6O_2$  МС=457,27 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,79 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,35 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,39 (td, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,39 (s, 0H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, J=10,5 Гц, 0H), 2,18 (s, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H).

Пример 253.

(5-Хлорпиримидин-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-253)



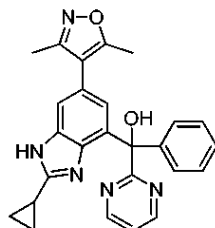
(5-Хлорпиримидин-2-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанол синтезировали с применением 2-магнийбромид-5-хлорпиримидина и трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата способом, аналогичным примеру 248, стадия 2.

$C_{25}H_{21}ClN_6O_2$  МС=473,36 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,79 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,33 (d, J=4,9 Гц, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49-1,18 (m, 7H), 0,92-0,83 (m, 1H).

Пример 254.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-254)



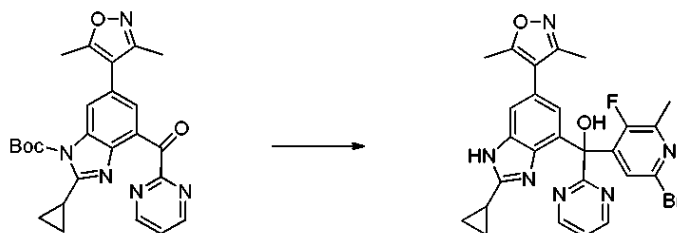
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(фенил)(пиримидин-2-ил)метанол синтезировали с применением бромида фенилмагния и трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата способом, аналогичным примеру 248, стадия 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  МС=438,28 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (d, J=4,7 Гц, 2H), 7,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J=4,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=3,0 Гц, 3H), 7,22 (dd, J=6,4, 2,9 Гц, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,41 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,42 (d, J=5,1 Гц, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,27(d, J=8,7 Гц, 1H).

Пример 255.

(6-Бром-3-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-255)



К раствору 2-бром-5-фтор-6-метилпиримидина (165 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли BuLi (56 мг, 0,87 ммоль, 1,6 М в гексанах), и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К указанному раствору добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(пиримидин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2 мл), и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли вод. NH<sub>4</sub>Cl и раствор экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический раствор промывали соевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением N-Вос-защищенного промежуточного соединения, которое растворяли в ТГФ (2 мл), ТФУ (2 мл) и воде (0,1 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч и концентрировали досуха при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением (6-бром-3-фтор-2-метилпиримидин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)метанола.

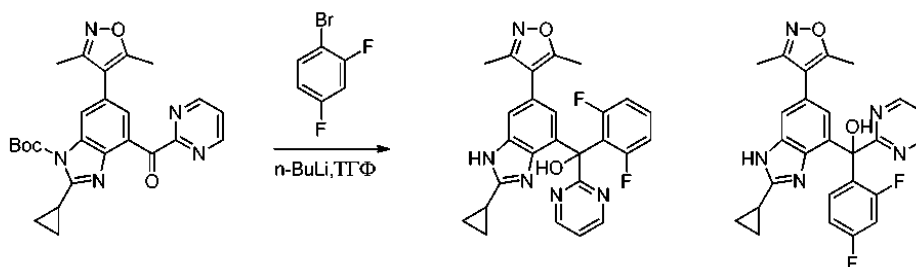
$C_{26}H_{22}BrFN_6O_2$  МС. m/z 549,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,86 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,50 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,13 (t, J=1,7 Гц, 1H), 2,61 (tt, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 2,41-2,29 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H).

Примеры 256 и 257.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,6-дифторфенил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-256) и

(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,4-дифторфенил)(пиримидин-2-ил)метанол (1020-257)



2-Бром-2,4-дифторбензол (520 мл, 2,70 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,68 мл, 2,70 ммоль, 1,6 М), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . К смеси добавляли соединение А. Указанную смесь оставляли для перемешивания в течение 30 мин, и добавляли насыщ. хлорид аммония (15 мл) и затем  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Органический слой промывали насыщ. соевым раствором (15 мл) и затем высушивали над сульфатом магния и конденсировали до масла. Затем вещество прогоняли через небольшой силикагелевый поршень и конденсировали. Указанное масло затем растворяли в ДХМ (5 мл), и добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего конденсировали до масла. Осадок очищали при помощи хроматографии с нормальной фазой (0-10%)  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ .

(2-Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил(2,6-дифторфенил)(пиримидин-2-ил)метанол:  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$   $\text{MC}=474,22$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,83 (dd,  $J=10,2, 4,9$  Гц, 2H), 7,53 (dd,  $J=17,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 2H), 2,60 (tt,  $J=8,4, 5,0$  Гц, 1H), 2,34 (d,  $J=5,8$  Гц, 3H), 2,16 (d,  $J=5,7$  Гц, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H)

(2-Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил(2,4-дифторфенил)(пиримидин-2-ил)метанол.

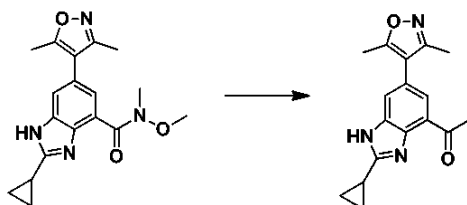
$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$   $\text{MC}=474,28$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J=4,9$  Гц, 2H), 7,54 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,47 (t,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,22 (q,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 2,99 (s, 0H), 2,86 (d,  $J=0,8$  Гц, 0H), 2,59 (tt,  $J=8,4, 5,0$  Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H).

Пример 258.

1-(2-Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-пиридин-3-ил)этанол (1020-258)

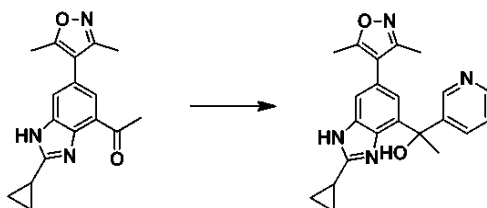
Стадия 1.



2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метокси-N-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид (116 мг, 0,34 ммоль) разбавляли в ТГФ (2 мл), реакционную колбу помещали на ледяную баню. К указанному раствору добавляли бромид метилмагния (0,45 мл, 3 М в ТГФ) и перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали соевым раствором, подвергали обратной экстракции  $\text{EtOAc}$ , выпаривали органический растворитель с получением 116 мг 1-(2-циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)этанола.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ , 296,2 ( $\text{M}+1$ ).

Стадия 2.



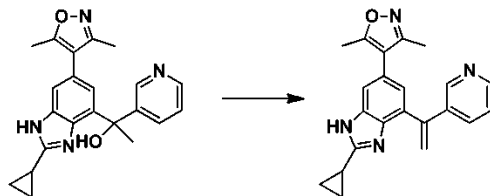
1-(2-Циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)этанол (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), реакционную колбу помещали на ледяную баню. К указанному раствору добавляли бромид 2-пиридилмагния (2,4 мл, 0,25 М в ТГФ) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали соевым раствором, подвергали обратной экстракции  $\text{EtOAc}$ , выпаривали органический растворитель с получением 116 мг 1-(2-циклопропил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(пиридин-3-ил)этанола.

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ . 373,3 (M-1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) 8,91 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,54 (dd,  $J=1,2, 5,2$  Гц, 1H), 8,34 (tt,  $J=1,6, 8,0$  Гц, 1H), 7,67 (dd,  $J=1,2, 8,0$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,31 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H).

Пример 259.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(пиридин-3-ил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-259)



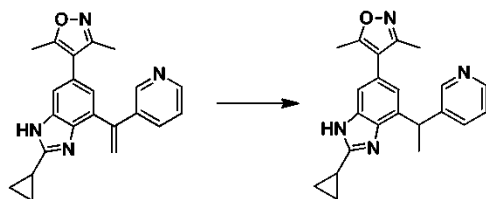
1-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(пиридин-3-ил)этанол (10 мг, 0,27 ммоль) растворяли в 2 мл ТФУ, нагревали до 160°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(1-(пиридин-3-ил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{22}H_{20}N_4O$ . 357,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) 8,75 (s, 1H), 8,69 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,78-7,63 (m, 1H), 7,41 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,30 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H).

Пример 260.

4-(2-Циклопропил-4-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-260)



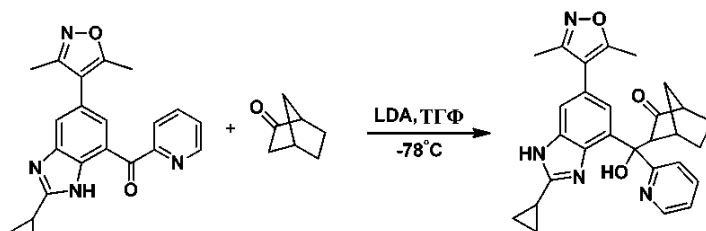
4-(2-Циклопропил-4-(1-(пиридин-3-ил)винил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (5 мг, 0,014 ммоль) растворяли в EtOAc (2 мл). Реакционную колбу дегазировали, и к раствору добавляли палладий (5 мг, 10% на активированном угле). Колбу снова дегазировали, и на верхушку колбы устанавливали баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию смесь фильтровали, растворитель выпаривали, и осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(1-(пиридин-3-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{22}H_{22}N_4O$ . 359,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) 8,63 (s, 1H), 8,52 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,17 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,67 (d,  $J=5,2, 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 4,85 (q,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H).

Примеры 261 и 262.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (1020-261) и (1020-262)



Норкамфору (494,84 г, 4,49 ммоль) смешивали с ТГФ (40 мл) в сухой продуваемой аргоном колбе. Раствор охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. К нему медленно добавляли 2 М диизопропиламид лития (2,34 мл), и реакционную смесь оставляли для выдерживания на 30 мин. На данном этапе быстро добавляли (2-циклопропил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)(пиридин-2-ил)метанон (230 мг, 0,64 ммоль) в 20 мл ТГФ, и реакционную смесь оставляли для перемешивания при -78°C на 10 мин. Реакционную смесь убирали с ледяной бани и оставляли для нагревания на 30 мин. Смесь гасили при перемешивании EtAc, водным хлоридом аммония, и трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, затем соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли рас-

творители при пониженном давлении. Часть данного вещества очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2 диастереомеров 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-она.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 469,2.

1020-261 - Диастереомер "А":

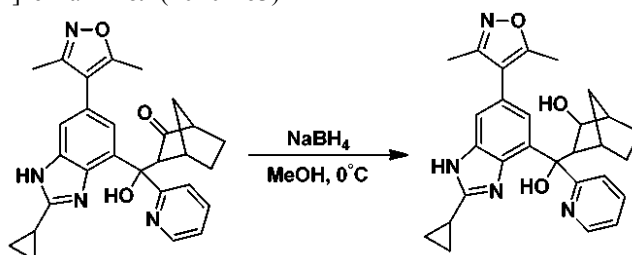
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,71 (d,  $J=30,1$  Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d,  $J=42,0$  Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,39-1,81 (m, 6H), 1,53 (dd,  $J=31,5, 18,4$  Гц, 2H), 1,36-1,06 (m, 5H), 0,89 (d,  $J=50,4$  Гц, 3H).

1020-261 - Диастереомер "В":

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,44 (s, 1H), 9,33 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,50 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,15 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,00 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (td,  $J=8,0, 3,2$  Гц, 2H), 1,68 (dp,  $J=7,3, 4,1, 3,6$  Гц, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,11 (qd,  $J=6,2, 3,2$  Гц, 3H), 0,95 (dd,  $J=9,6, 4,5$  Гц, 1H), 0,75 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H).

Пример 263.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ол (1020-263)



Неочищенный 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (300 мг, 0,64 ммоль) в 25 мл метанола и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. К смеси добавляли боргидрид натрия (145 мг, 3,84 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при  $0^\circ\text{C}$ . Спустя 2 ч смесь гасили при перемешивании EtAc, водным хлоридом аммония, и трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, затем соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении. Вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с применением Нех/EtAc в качестве элюента. Затем вещество подвергали дополнительной очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением

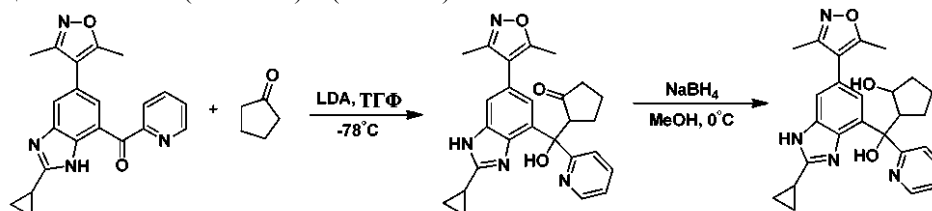
3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ола в виде рацемической смеси в виде соли ТФУ.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 471,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (ddd,  $J=5,1, 1,7, 0,9$  Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,85 (dt,  $J=8,1, 1,1$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,68 (tt,  $J=8,5, 5,0$  Гц, 1H), 2,52 (dd,  $J=5,4, 1,8$  Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 4H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,55-1,28 (m, 10H).

Примеры 264 и 265.

2-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)циклопентанол (1020-264) и (1020-265)



Стадия 1. Получение 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)циклопентанона.

Циклопентанон (0,13 г, 1,46 ммоль) смешивали с ТФФ (5 мл) в сухой продуваемой азотом колбе. Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. К нему медленно добавляли 2 М диизопропиламида лития (0,73 мл), и реакционную смесь оставляли для выдерживания на 30 мин. На данном этапе медленно добавляли (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (75 мг, 0,21 ммоль) в 1 мл ТФФ, и реакционную смесь оставляли для перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  на 10 мин. Смесь гасили при перемешивании EtAc, водным хлоридом аммония, трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Затем растворители удаляли под пониженным давлением (92 мг, 100%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 443,1.



Стадия 2. Получение 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)циклопентанола.

Неочищенный 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)циклопентанон (92 мг, 0,21 ммоль) смешивали с 5 мл метанола, охлаждали до 0°C в атмосфере азота, и к смеси добавляли боргидрид натрия (23,75 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 2 ч при 0°C. Растворители удаляли при пониженном давлении, и смесь растворяли в EtAc и вод. хлориде аммония. Затем смесь трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(пиридин-2-ил)метил)циклопентанола в виде двух диастереомеров.

ЖХМС (m/z+1) 445,2.

1020-264 - Диастереомер "А":

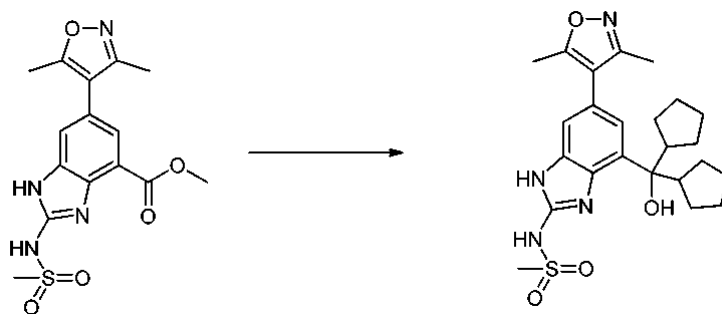
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,53-8,39 (m, 1H), 7,92 (dt, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,79 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,93 (dt, J=6,1, 4,3 Гц, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83-1,07 (m, 11H).

1020-265- Диастереомер "В":

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,65-8,53 (m, 1H), 8,00 (dt, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,83 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,42 (ddd, J=12,0, 8,5, 3,9 Гц, 1H), 2,73 (ddd, J=13,1, 8,3, 5,0 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,46-1,27 (m, 6H).

Пример 266.

N-(4-(Дициклопентил(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-266)



К смеси, содержащей метил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфонамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (3 мл), добавляли циклопентилмагния хлорид (0,38 мл, 0,77 ммоль, 7 экв.) при 0°C в течение 30 мин. После окончания, реакционную смесь гасили и экстрагировали EtOAc и промывали водой, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(4-(дициклопентил(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида.

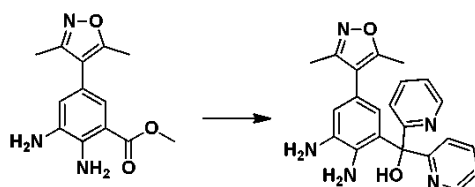
ЖХМС (m/z+1) 472,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,20 (bs, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,43-1,15 (m, 16H).

Пример 267.

(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-267)

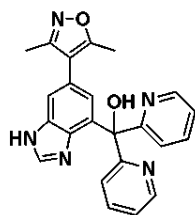
Стадия 1.



Бутиллитий (1,6 М в гексанах, 21 мл, 34 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-бромпиридина (3,0 мг, 31 ммоль) в MeTГФ (100 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, и добавляли метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоата (2 г, 7,7 ммоль) в MeTГФ (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили 1 М HCl, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) с получением (2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (dd,  $J=5,1, 1,5$  Гц, 2H), 7,95 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,64 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,42 (t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Стадия 2.



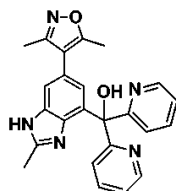
(2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанол (75 мг, 0,19 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (1 мл) и нагревали до  $120^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$  398,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,51 (ddd,  $J=5,0, 1,7, 0,9$  Гц, 2H), 7,89 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 2H), 7,71 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,65 (dt,  $J=8,0, 1,0$  Гц, 2H), 7,37 (ddd,  $J=7,6, 4,9, 1,1$  Гц, 2H), 7,19 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Пример 268.

(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-268)



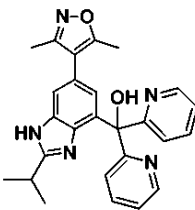
Раствор (2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанола (100 мг, 0,26 ммоль) и гидрохлорида этилацетимидата (52 мг, 0,52 ммоль) и нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  412,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,61-8,43 (m, 2H), 7,88 (td,  $J=7,7, 1,8$  Гц, 2H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,12 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

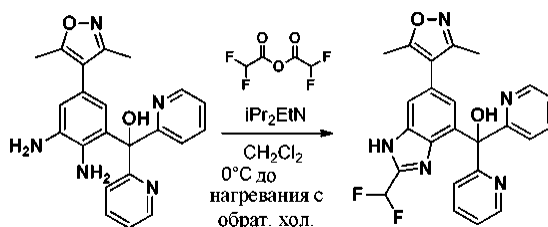
Пример 269.

(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-269)



Пример 270.

(2-(Дифторметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-270)



(2,3-Диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанол (30,0 мг, 0,049 ммоль) подвергали воздействию дифторуксусного ангидрида (8,5 мг, 0,049 ммоль) в присутствии  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (0,1 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (2-(дифторметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$ . МС. 448,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,66 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,23 (td, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (ddd, J=8,0, 4,8, 1,6 Гц, 2H), 7,63 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,84 (t, J=51,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Пример 271.

(2-Циклобутил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-271)



Стадия 1.

2-Бромпиридин (1,83 мл, 19 ммоль) растворяли в ТГФ (75 мл) и затем охлаждали до  $-78^\circ C$ . Затем добавляли  $n-BuLi$  (12 мл, 19 ммоль, 1,6 М). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 2 мин, после чего добавляли (метил-2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензоат (1,0 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (25 мл), и смесь оставляли для перемешивания на 30 мин. К реакционной смеси добавляли насыщ. хлорид аммония (50 мл) и затем  $EtOAc$  (100 мл). Органический слой промывали насыщ. соевым раствором (50 мл), затем высушивали над сульфатом магния и конденсировали до темного масла.

Стадия 2.

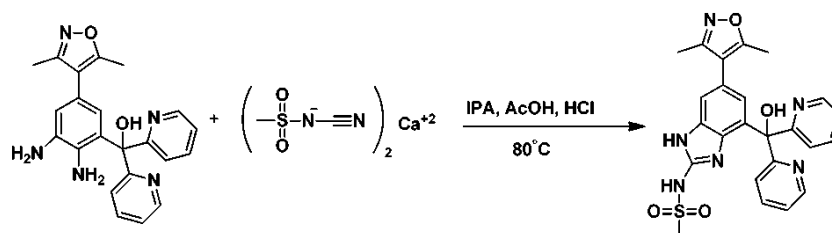
Затем вещество прогоняли через небольшой силикагелевый поршень и конденсировали с получением 350 мг (2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанола. (2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанол (100 мг, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), и к ним добавляли этилциклобутанкарбимидата гидрохлорид (64 мг, 0,39 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при  $50^\circ C$  в течение 2 ч. После этого реакционную смесь конденсировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ 0-50% (Ацетонитрил/Вода).

$C_{27}H_{25}N_5O_2$  МС=452,25 (M+H<sup>+</sup>).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,56 (dt, J=4,8, 1,4 Гц, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 3,83 (dd, J=16,9, 8,0 Гц, 1H), 2,49 (q, J=9,7 Гц, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 1,25 (s, 1H).

Пример 272.

N-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксиди(пиридин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид (1020-272)



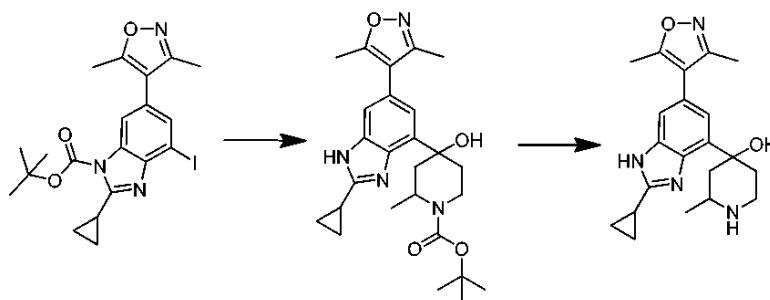
N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксиди(пиридин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамид получали из (2,3-диамино-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)ди(пиридин-2-ил)метанола сходным образом с N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамидом. Выделенные твердые вещества затем очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксиди(пиридин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метансульфонамида в виде соли ТФУ.

ЖХМС (m/z+1) 491,2.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,96 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,50 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 7,87 (td, J=7,8, 1,9 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,35 (dd, J=7,4, 5,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Пример 273.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-метилпиперидин-3-ил)метанол (1020-273)



К раствору йодида (0,070 г) и кетона (0,047 г) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли BuLi (2,5 М, гексаны, 0,1 мл), и раствор нагревали до комнатной температуры (стадия 1). После добавления MeOH (1 мл), летучие вещества удаляли, осадок растворяли в ТФУ, летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5-метилпиперидин-3-ил)метанол.

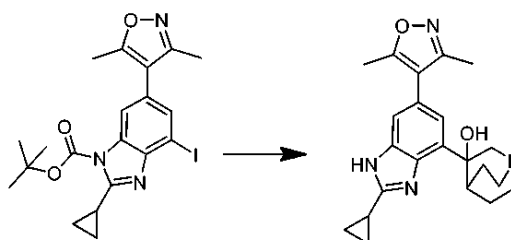
Стадия 1. ЖХМС ( $m/z+1$ ) 467,1.

Стадия 2. ЖХМС ( $m/z+1$ ) 367,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,43 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 3,54 (dtd,  $J=18,3, 7,6, 6,9, 4,4$  Гц, 2H), 3,38 (p,  $J=1,6$  Гц, 0H), 3,11 (ddd,  $J=13,2, 7,7, 3,8$  Гц, 1H), 3,03 (p,  $J=1,6$  Гц, 0H), 2,61-2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 3H), 1,31 (dt,  $J=7,8, 4,8$  Гц, 1H).

Пример 274.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(хинуклидин-3-ил)метанол (1020-274)



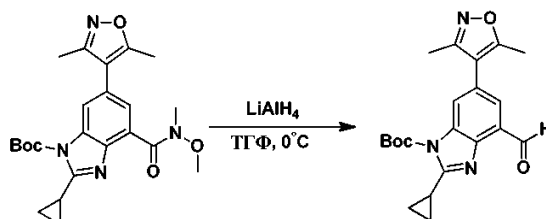
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(хинуклидин-3-ил)метанол синтезировали сходным образом с примером 273, с применением хинуклидин-3-она.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 379,3.

Пример 275.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)метанол (1020-275)

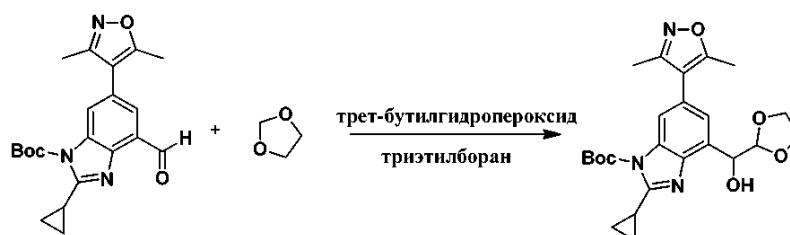
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, продуваемую азотом, добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(метокси(метил)карбамоил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (5 г, 11,35 ммоль) и 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. К ней медленно добавляли 1 М алюмогидрид лития в диэтиловом эфире (18 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь выливали при перемешивании в большую колбу с EtAc, разбавленным хлоридом аммония, который предварительно охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Неочищенную суспензию фильтровали через целит, экстрагировали EtAc (3x), и органические вещества промывали водой и затем соевым раствором. Органические вещества высушивали над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата 3,57 г (82,5%) в виде желтого порошка.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 381,8.

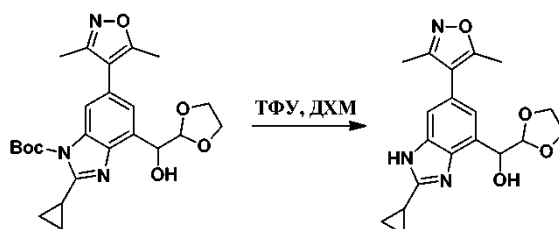
Стадия 2. Получение трет-бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (500 мг, 1,31 ммоль) в 1,3-диоксолане (5 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. К смеси добавляли 1 М триэтилборан (7,87 мл) и затем 5,5 М трет-бутилгидропероксид в декане (2,38 мл). Реакционную смесь оставляли для нагревания и прохождения реакции на 3 дня. Затем к реакционной смеси добавляли раствор NH<sub>4</sub>OH (5 мл), и после перемешивания в течение 5 мин добавляли раствор FeSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (5 мл). Вещество 3x экстрагировали EtAc, промывали водой, добавляли раствор FeSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, воду, солевой раствор, затем высушивали над сульфатом натрия. Растворители удаляли под пониженным давлением с получением трет-бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата в виде желтой пленки. (212 мг, 32 %)

ЖХМС (m/z+1) 455,9.

Стадия 3. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)метанол



Неочищенный трет-бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (53 мг, 0,116 ммоль) смешивали с 5 мл ДХМ, и к этой смеси добавляли 1 мл ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)метанола.

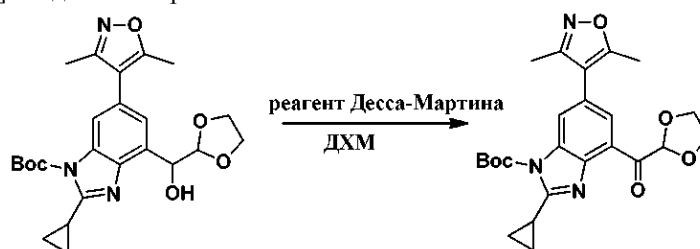
ЖХМС (m/z+1) 356,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,24-5,93 (m, 1H), 5,08 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,01 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,87 (q, J=7,6, 7,1 Гц, 1H), 3,83-3,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,43-1,22 (m, 4H).

Пример 276.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)(2-метилпиридин-3-ил)метанол (1020-276).

Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-диоксолан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата

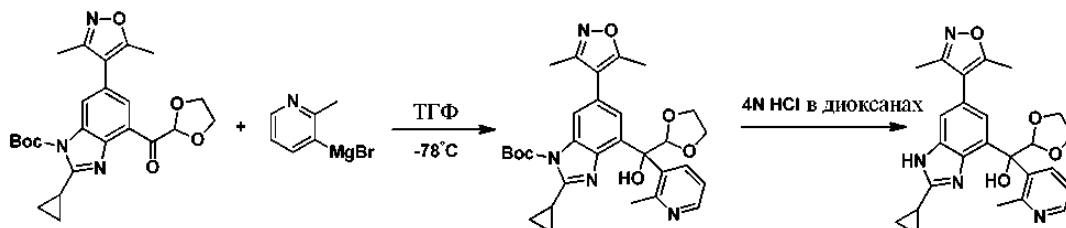


трет-Бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (600 мг, 1,32 ммоль) смешивали с 100 мл ДХМ, и к этой смеси добавляли реагент Десса-Мартина (594,56 мг, 1,58 ммоль), и смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота. Спустя 1 ч реакционную смесь гасили водным тиосульфатом натрия и перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь трижды экстрагировали EtAc, промывали тиосульфатом натрия, водой, солевым раствором, и наконец сушили над сульфатом натрия. Растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с применением Hex/EtAc в качестве элюента с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-диоксолан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (160 мг,

27%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 453,8.

Стадия 2. Получение трет-бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)(2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,3-диоксолан-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль) смешивали с ТГФ (5 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. К смеси добавляли 0,25 М бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (1,31 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  на 30 мин. Затем смесь выливали в перемешиваемый EtAc/хлорид аммония, 3х экстрагировали EtAc, органические вещества промывали хлоридом аммония, водой, соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия. Растворители удаляли при пониженном давлении, и неочищенный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с применением гексана/EtAc в качестве элюента с получением трет-бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)(2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 546,3.

Стадия 3. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)(2-метилпиридин-3-ил)метанола.

трет-Бутил-4-((1,3-диоксолан-2-ил)(гидрокси)(2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (20 мг, 0,037 ммоль) затем растворяли в 2 мл 4н. HCl в диоксанах и 2 мл этанола и нагревали до  $75^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)(2-метилпиридин-3-ил)метанола в виде смеси диастереомеров.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 447,1.

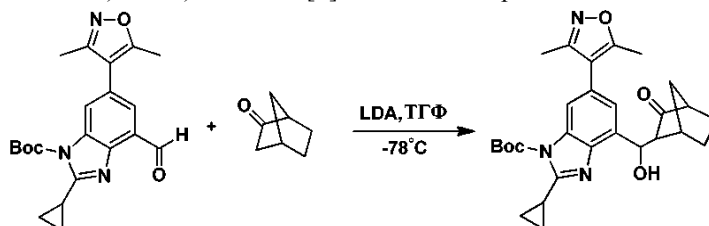
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 7,86 (td,  $J=14,4, 13,8, 5,4$  Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,87 (dt,  $J=15,4, 6,2$  Гц, 4H), 2,81 (s, 1H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,61-1,26 (m, 4H).

Примеры 277 и 278.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (1020-277) и

(Z)-3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (1020-278)

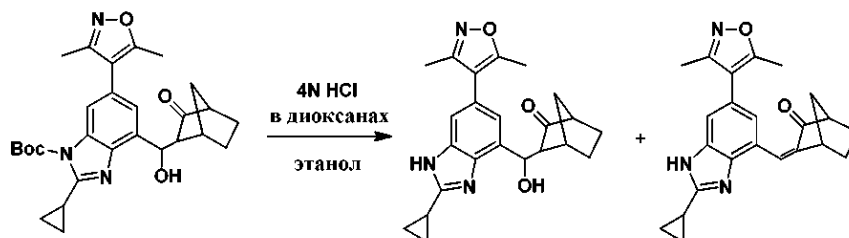
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



2-Норборнанон (173,28 мг, 1,57 ммоль) смешивали с ТГФ (5 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. К ним медленно добавляли 2 М диизопропиламид лития (0,92 мл) в течение 5 мин, и полученный раствор оставляли для перемешивания на 30 мин. На данном этапе медленно добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в 2 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  на 10 мин, после чего оставляли для нагревания. Когда температура раствора составляла примерно  $0^{\circ}\text{C}$ , вещество выливали в перемешиваемый водный хлорид аммония/EtAc, трижды экстрагировали EtAc, затем органические вещества промывали водой, соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата в виде смеси изомеров (50 мг, 39%).

ЖХМС (m/z+1) 492,1.

Стадия 2. Получение 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-она и (Z)-3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-она



2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 2 мл 4н. HCl в диоксанах и 2 мл этанола и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-она и (Z)-3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-она в виде смеси изомеров.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он: ЖХМС (m/z+1) 392,2.

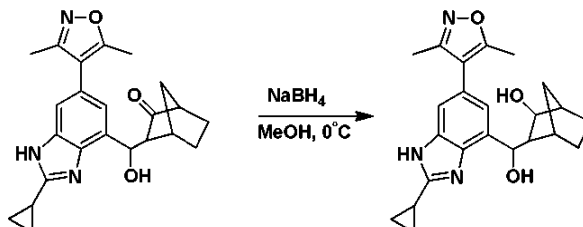
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,51-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,22 (d, J=5,7 Гц, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,32 (dd, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 2,21 (d, J=2,2 Гц, 3H), 1,84 (d, J=10,2 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,33 (td, J=10,9, 10,1, 4,4 Гц, 7H).

(Z)-3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он: ЖХМС (m/z+1) 374,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (d, J=7,3 Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,18 (d, J=3,7 Гц, 2H), 2,07 (d, J=7,7 Гц, 8H).

Пример 279.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ол (1020-279)



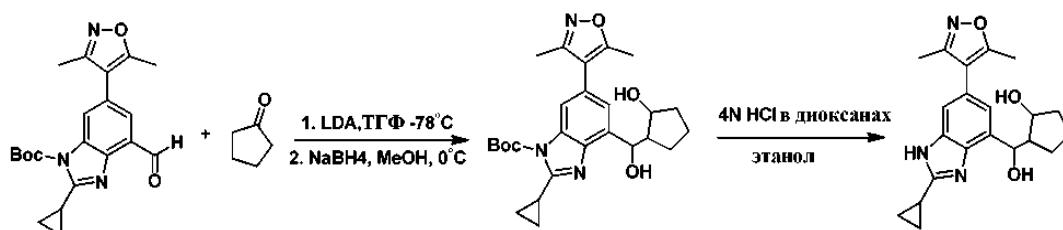
3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (15 мг, 0,04 ммоль) растворяли в MeOH и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К ним добавляли боргидрид натрия (4,35 мг, 0,11 ммоль), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры на 2 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок разбавляли в EtAc/водном хлориде аммония, трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, затем соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,3-диок3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ола в виде смеси изомеров.

ЖХМС (m/z+1) 394,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,72 (d, J=4,0 Гц, 1H), 1,57 (d, J=9,9 Гц, 1H), 1,43 (d, J=8,7 Гц, 1H), 1,48-0,91 (m, 9H).

Пример 280.

2-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)(гидрокси)метил)циклопентанол (1020-280)



Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидроксициклопентил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

Циклопентанон (0,14 мг, 1,57 ммоль) смешивали с ТГФ (5 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. К ним медленно добавляли 2 М диизопропиламид лития (0,92 мл) в течение 5 мин, и полученный раствор оставляли для перемешивания на 30 мин. На данном этапе медленно добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в 2 мл ТГФ. Смесь оставляли для перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  на 10 мин, выливали в перемешиваемый водный хлорид аммония/EtAc, трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, затем соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении. Вещество сразу же смешивали с 5 мл метанола, охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , и к нему добавляли боргидрид натрия (19,83 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры в течение 2 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Осадок растворяли в EtAc/водном хлориде аммония, трижды экстрагировали EtAc, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, после чего удаляли растворители при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидроксициклопентил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата в виде рацемической смеси 2 диастереомеров.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 468,2.

Стадия 2. Получение 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)циклопентанола трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидроксициклопентил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (122 мг, 0,26 ммоль) смешивали с этанолом (5 мл) и 2,5 мл HCl в дioxане. Затем смесь нагревали до  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении, и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением ТФУ-соли 2-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)метил)циклопентанола в виде рацемической смеси 4 диастереомеров.

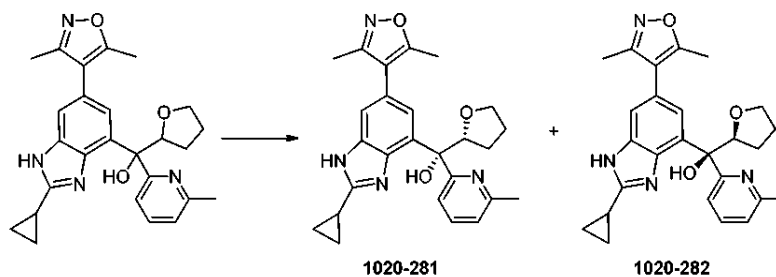
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 368,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,46 (dq,  $J=4,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 5,10 (d,  $J=9,1$  Гц, 0,3H), 5,01 (d,  $J=9,1$  Гц, 0,3H), 4,92 (d,  $J=9,1$  Гц, 0,3H), 4,87 (d,  $J=9,1$  Гц, 0,5H), 4,34 (t,  $J=3,5$  Гц, 0,3H), 4,10 (dt,  $J=6,2$ , 4,3 Гц, 0,3H), 3,85 (q,  $J=5,3$  Гц, 0,5H), 3,61 (dd,  $J=7,9$ , 4,3 Гц, 0,3H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,39 (d,  $J=1,7$  Гц, 3H), 2,21 (d,  $J=1,5$  Гц, 4H), 1,88-1,26 (m, 10H).

Примеры 281 и 282.

(S)-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-281) и

(R)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-282)



Смесь из примера 114 разделяли с получением двух энантиомеров при помощи хиральной колонки для ВЭЖХ.

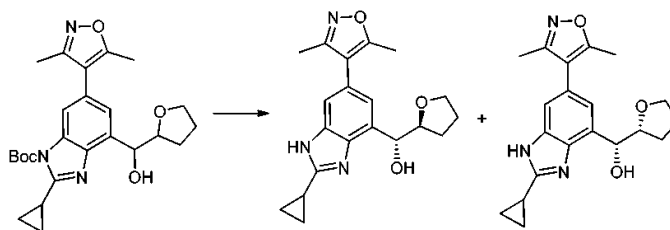
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 445,23.

Примеры 283 и 284.

(R)-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-283) и

(R)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-284)





К трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилату (36 мг, 0,079 ммоль, 1 экв.) добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом. Проводили очистку посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением смеси изомеров. Затем ее разделяли с получением двух изомеров при помощи хирального разделения ВЭЖХ - (R)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метанола и (R)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

Соединение 1020-283: ЖХМС ( $m/z+1$ ) 352,46.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,49 (dd,  $J=8,3, 3,0$  Гц, 4H), 1,34 (dd,  $J=4,9, 2,7$  Гц, 4H).

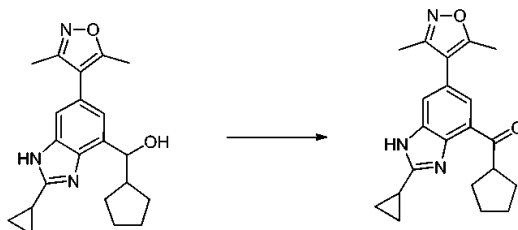
$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,91.

Соединение 1020-284: ЖХМС ( $m/z+1$ ) 352,42.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,04 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,79 (q,  $J=7,3, 6,9$  Гц, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,25 (s, 5H), 1,95-1,68 (m, 5H), 1,21 (ddt,  $J=10,3, 7,5, 2,6$  Гц, 5H).

Пример 285.

Циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (1020-285)



В колбу, содержащую циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанол (25 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл), добавляли реагент Десса-Мартина (150 мг, 0,36 ммоль, 5 экв.).

Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением циклопентил(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метанона.

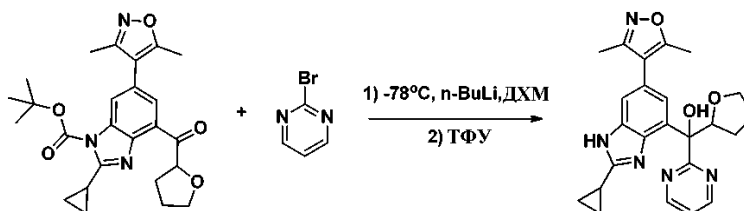
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 350,28.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,91.

Пример 286.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-286)



В высушенную над пламенем колбу, содержащую 2-бромпиримидин (111 мг, 0,70 ммоль) в ДХМ добавляли  $n\text{-BuLi}$  (0,39 мл, 0,62 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Раствор оставляли для перемешивания в течение 30 мин, затем добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (70 мг, 0,16 ммоль). Раствор оставляли для нагревания до

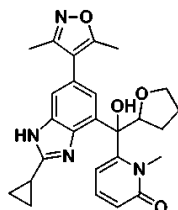
комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной H<sub>2</sub>O и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания на 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиримидин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. МС. m/z 432,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,86 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,94 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,24 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,92 (dt, J=13,8, 7,0 Гц, 2H), 3,76 (dd, J=12,4, 7,4 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Пример 287.

6-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он (1020-287)



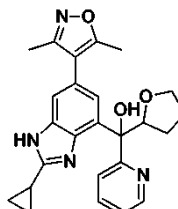
6-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он синтезировали сходным образом с примером 286, с заменой 2-бромпиримидина на 6-бром-1-метилпиридин-2(1Н)-он (128 мг, 0,68 ммоль), и ДХМ на ТГФ в качестве растворителя.

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. МС. m/z 641,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (dd, J=9,0, 7,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6,80 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,59 (td, J=7,8, 5,0 Гц, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 1H).

Пример 288.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-288)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол синтезировали сходным образом с примером 286, с заменой 6-бром-1-метилпиридин-2(1Н)-она на 2-бромпиридин.

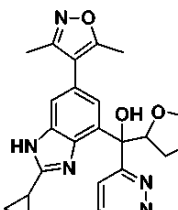
C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. МС. m/z 431,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,25 (td, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,19 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85 (dd, J=14,2, 6,6 Гц, 1H), 2,67 (ddd, J=13,5, 8,5, 5,0 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Примеры 289 и 290.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола энантиомер 1 (1020-289) и

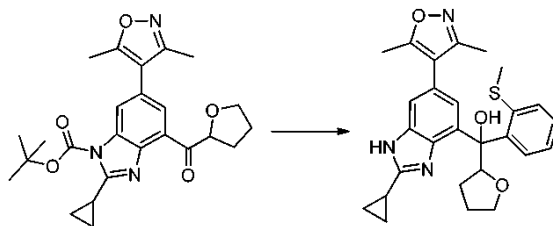
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола энантиомер 2 (1020-290)



Энантиомеры разделяли при помощи колонки Chiralpak AD-H (Гептан: IPA, 70:30) с получением двух титульных соединений.

Пример 291.

трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-(метилтио)фенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (1020-291)



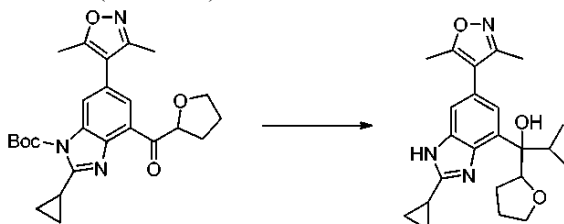
Кетон (1 г) растворяли в 2-Ме-ТГФ (4 мл), охлаждали до  $-20^{\circ}\text{C}$ , и по каплям добавляли реактив Гриньяра (0,1 мл, 0,5 М в ТГФ). После перемешивания в течение 20 мин добавляли MeOH (1 мл), летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-(метилтио)фенил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 440,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  12,05 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,45 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=1,4$  Гц, 0H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,14 (ddd,  $J=7,7, 6,2, 2,6$  Гц, 1H), 7,07 (d,  $J=1,4$  Гц, 0H), 7,00 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 6,46 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,73 (dd,  $J=7,6, 6,2$  Гц, 1H), 4,34 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,77-3,58 (m, 1H), 2,52 (tt,  $J=8,5, 5,1$  Гц, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,83-1,48 (m, 7H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,19 (s, 1H).

Пример 292.

1-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-метил-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-1-ол (1020-292)



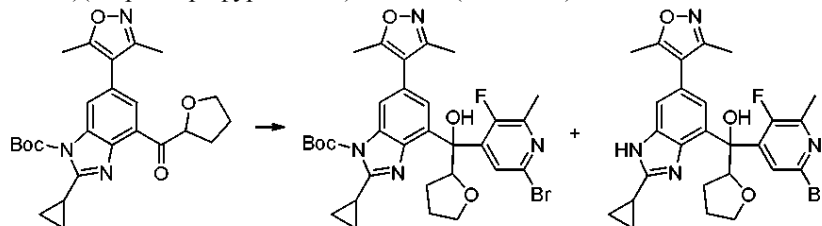
К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли  $i\text{PrMgCl}$  (273 мг, 2,66 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли EtOAc (100 мл), и раствор промывали вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), затем (0-60% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде N-Вос-защищенного промежуточного соединения, которое растворяли в смеси MeТГФ (2 мл), ТФУ (2 мл) и воде (0,2 мл). Раствор нагревали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Раствор концентрировали досуха, и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением 1-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-метил-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-1-ола.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ . МС.  $m/z$  396,2 ( $M+1$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,64 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,66 (tt,  $J=8,5, 5,1$  Гц, 1H), 2,54-2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,94 (dd,  $J=13,2, 6,8$  Гц, 6H).

Пример 293.

(6-Бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-293)



К раствору 2-бром-5-фтор-6-метил-2-пиридина (337 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли бутиллитий (0,113 мг, 1,77 ммоль), и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. К указанному раствору добавляли раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (200 мг, 0,443 ммоль) в ТГФ (2 мл) и раствор перемешивали.

вали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением трет-бутил-4-((6-бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата и (6-бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

трет-Бутил-4-((6-бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат:  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{BrFN}_4\text{O}_5$ . МС.  $m/z$  640,6 (M+1).

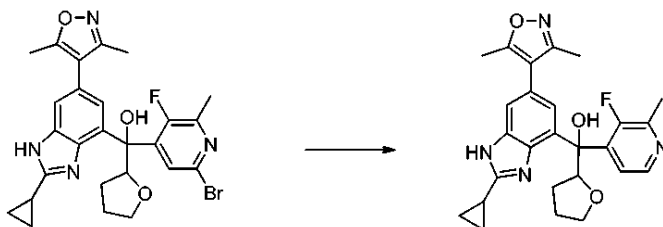
$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d)  $\delta$  7,88 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=2,4, 1,5$  Гц, 1H), 5,25 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,88 (td,  $J=7,5, 5,2$  Гц, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (d,  $J=3,4$  Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,68 (s, 9H), 1,18 (ddt,  $J=10,8, 5,3, 2,6$  Гц, 4H).

(6-Бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол:  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ . МС.  $m/z$  541,5 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 5,07 (t,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,01 (q,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,76 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,56 (dd,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H).

Пример 294.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-294)



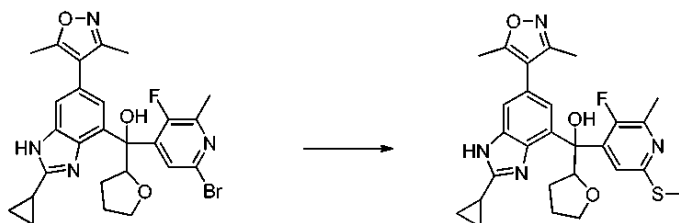
Смесь (6-бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола (25 мг, 0,046 ммоль) и Pd/C (10% 10 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$ , создаваемой посредством баллона, в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3$ . МС.  $m/z$  463,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,38 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,10 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,22 (t,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,11 (t,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,89 (ddd,  $J=7,9, 6,4, 4,4$  Гц, 1H), 2,73 (tt,  $J=8,4, 5,0$  Гц, 1H), 2,44 (d,  $J=3,2$  Гц, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,78 (qd,  $J=7,1, 4,8$  Гц, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,43 (tt,  $J=5,1, 3,8$  Гц, 2H).

Пример 295.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метил-6-(метилтио)пиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (1020-295)



К раствору (6-бром-3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола (20 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{NaSMe}$  (0,1 г, избыток), и смесь нагревали до  $120^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(3-фтор-2-метил-6-(метилтио)пиридин-4-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ . МС  $m/z$  509,3 (M+1).

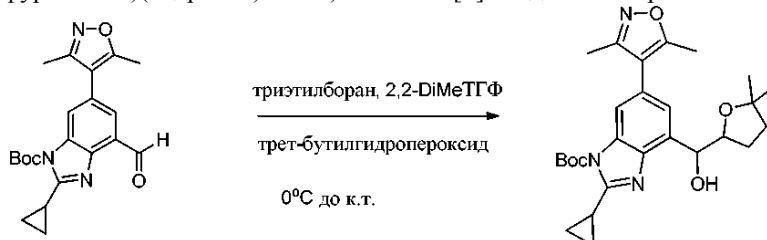
$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,74-7,68 (m, 1H), 7,45 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,22 (t,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,06 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,89 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,68 (dq,  $J=9,2, 5,3, 4,6$  Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,74 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 1,55 (dd,  $J=8,5, 2,8$  Гц, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H).

Пример 296.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-

диметилтетрагидрофуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-296)

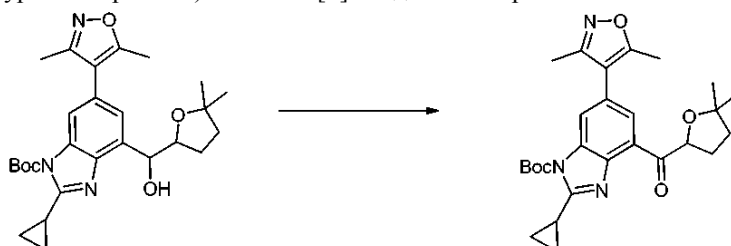
Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(гидрокс)иметил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (600 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), добавляли 2,2-диметилтетрагидрофуран (20 мл) и охлаждали до 0°C, после чего добавляли триэтилборан (2,2 мл, 14,16 ммоль, 9 экв.). трет-Бутилгидропероксид (1,7 мл, 9,43 ммоль, 6 экв., 6 М деканов) медленно добавляли к реакционной смеси, и оставляли смесь для медленного нагревания до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь гасили раствором NH<sub>4</sub>OH (5 мл) и экстрагировали EtOAc, и промывали водой (с добавлением раствора FeSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (2 мл)) и затем насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(гидрокс)иметил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (550 мг, выход 41%, dr 3:2).

ЖХМС (m/z+1) 481,14.

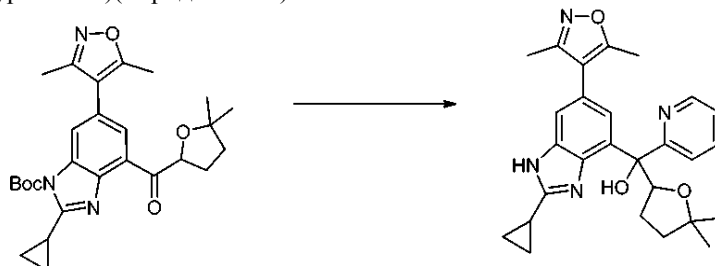
Стадия 2. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-д иметилтетрагидрофуран-2-ил)(гидрокс)иметил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (505 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.), добавляли ДХМ (100 мл) и реагент Десса-Мартина (467 мг, 1,10 ммоль, 1,5 экв.). После завершения реакцию смесь гасили раствором тиосульфата натрия и оставляли для перемешивания в течение нескольких минут. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и промывали водой и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. После высушивания посредством MgSO<sub>4</sub>, ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (202 мг, выход 57%).

ЖХМС (m/z+1) 480,51.

Стадия 3. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанол



В высушенную над пламенем колбу, содержащую 2-бромпиримидин (99 мкл, 1,04 ммоль, 10 экв.) в ТГФ добавляли n-BuLi (0,71 мл, 1,14 ммоль, 11 экв.) при -78°C. Раствор оставляли для перемешивания в течение 30 мин, затем добавляли с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (50 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.). Раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной H<sub>2</sub>O и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под ва-

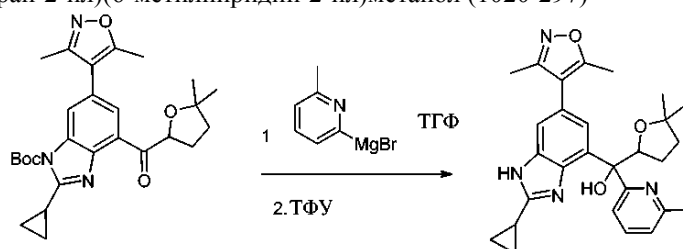
куумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания на 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,76-8,59 (m, 1H), 7,96 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,71 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,55-7,39 (m, 1H), 5,24 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,61 (ddd,  $J=8,5, 5,0, 3,5$  Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05-1,69 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,90.

Пример 297.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(6-метилпиридин-2-ил)метанол (1020-297)



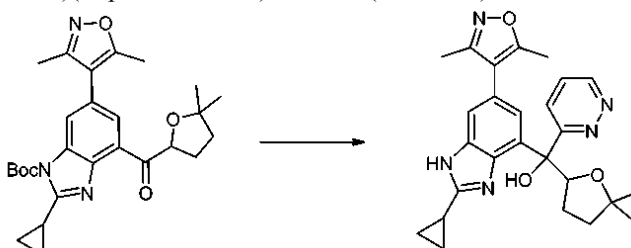
В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), добавляли ТГФ (5 мл) и к нему добавляли бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (2,5 мл, 0,63 ммоль, 6 экв., 0,25 М ТГФ, Rieke Metals). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали EtOAc, и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(6-метилпиридин-2-ил)метанола (в виде одиночного рацемического диастереомера).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,99-7,80 (m, 1H), 7,70 (q,  $J=3,5$  Гц, 3H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,21 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,67 (s, 4H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,24 (s, 4H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,36 (dd,  $J=6,1, 2,6$  Гц, 2H), 1,25 (s, 4H), 1,17 (s, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,87.

Пример 298.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанол (1020-298)



В колбу, содержащую пиридазин (110 мкл, 1,15 ммоль, 8 экв.), добавляли MeTГФ (5 мл), и к ним медленно добавляли  $\text{TMP.MgCl.LiCl}$  (1,46 мл, 1,46 ммоль, 10 экв., 1 М) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Спустя 45 мин к реакционной смеси медленно добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), растворенный в MeTГФ (2 мл). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали EtOAc, и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли ТФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанола (в виде одиночного рацемического диастереомера).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 460,23.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,33 (dd,  $J=2,3, 1,2$  Гц, 0H), 9,18 (dd,  $J=5,5, 1,2$  Гц, 0H), 9,11 (dd,  $J=4,9, 1,6$  Гц, 1H), 8,12 (dd,  $J=8,7, 1,6$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=5,5, 2,4$  Гц, 0H), 7,65 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=1,5$  Гц, 0H), 7,48 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,41 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (d,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,11 (m, 5H), 2,13-1,86 (m, 3H), 1,86-1,58 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,34-1,10 (m,

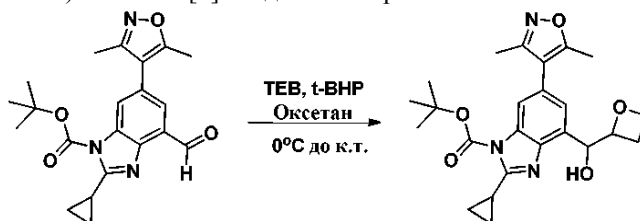
8H), 1,06 (s, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,96.

Пример 299.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксетан-2-ил)метанола (1020-299).

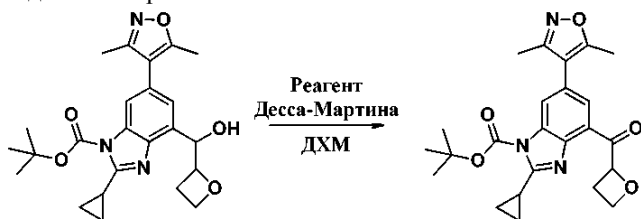
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (100 мг, 0,73 ммоль), добавляли Оксетан (10 мл) и охлаждали до 0°C, после чего добавляли триэтилборан (3,1 мл, 3,14 ммоль, 1 М в гексанах). трет-Бутилгидропероксид (0,27 мл, 1,6 ммоль, 5,5 М) медленно добавляли к реакционной смеси, и оставляли смесь для медленного нагревания до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь гасили раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и промывали водой (с добавлением раствора  $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 мл)) и затем насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

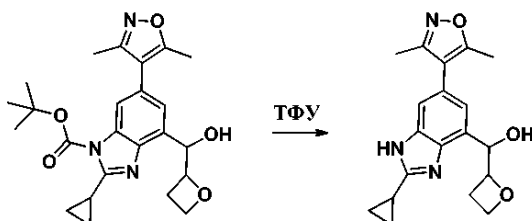
$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ . МС.  $m/z$  440,5 (M+1).

Стадия 2. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(оксетан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (155 мг, 0,35 ммоль) добавляли реагент Десса-Мартина (0,194 г, 0,46 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным тиосульфатом натрия и оставляли для перемешивания в течение 20 мин. После завершения раствор гасили деионизованной  $\text{H}_2\text{O}$  и трижды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (97,7 мг, выход 63%).

Стадия 3. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксетан-2-ил)метанол

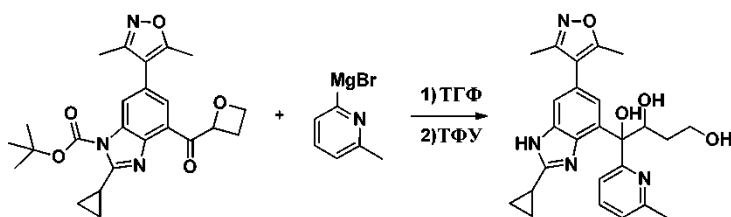


В колбу, содержащую 5 мл TFS, добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (34 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания на 30 мин. После завершения реакции раствор концентрировали под вакуумом, где его очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксетан-2-ил)метанола.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ . МС.  $m/z$  440,5 (M+1).

Пример 300.

Получение 1-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)бутан-1,2,4-триола (1020-300)



В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(оксетан-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,1 ммоль) добавляли бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (2,74 мл, 0,69 ммоль, 0,25 М) в ТГФ. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 1 ч. После завершения раствор гасили деионизованной  $H_2O$  и трижды экстрагировали  $EtOAc$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $NaCl$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания на 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 1-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)бутан-1,2,4-триола.

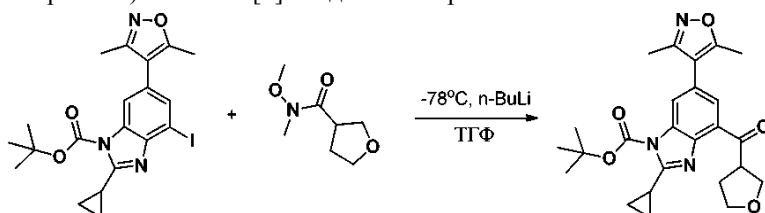
$C_{25}H_{28}N_4O_4$ . МС.  $m/z$  449,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,83 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,74 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,29 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,04 (dd,  $J=10,3, 2,0$  Гц, 2H), 3,70 (dd,  $J=7,2, 5,3$  Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 4H).

Пример 301.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанола (1020-301).

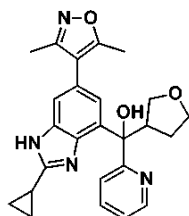
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазоле-1-карбоксилат (215 мг, 1 ммоль) в ТГФ при  $-78^\circ C$  добавляли  $n-BuLi$  (1,1 мл, 2 ммоль, 1,6 М). Раствор оставляли для перемешивания в течение 10 мин, затем убирали из холодной бани для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили деионизованной  $H_2O$  и трижды экстрагировали  $EtOAc$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $NaCl$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (0,56 мг, выход 46%).

$C_{25}H_{29}N_3O_5$ . МС.  $m/z$  452,5 (M+1).

Стадия 2. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанола



Синтезировали способом, аналогичным примеру 288, с заменой трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата на трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (275 мг, 0,06 ммоль).

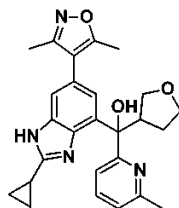
$C_{25}H_{26}N_4O_3$ . МС.  $m/z$  431,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,60 (dd,  $J=6,7, 5,6$  Гц, 2H), 7,92-7,81 (m, 5H), 7,64 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=1,1$  Гц, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 4,00-3,83 (m, 7H), 3,83-3,71 (m, 6H), 3,65 (dt,  $J=15,8, 8,7$  Гц, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H).



Пример 302.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанола (1020-302)



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метано синтезировали способом, аналогичным примеру 301, стадия 2, с заменой бромида пиридин-2-илмагния на бромид (6-метилпиридин-2-ил)магния (2,4 мл, 0,61 ммоль, 0,25 М).

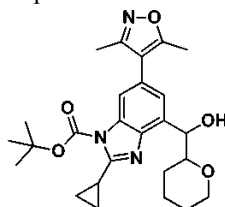
$C_{26}H_{28}N_4O_3$ . МС. m/z 445,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,89 (ddd, J=13,2, 12,1, 7,8 Гц, 3H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, J=8,3, 1,3 Гц, 2H), 7,49 (dd, J=3,1, 1,3 Гц, 2H), 7,37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 5H), 3,83-3,72 (m, 5H), 3,70-3,61 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 9H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (ddd, J=18,6, 11,8, 5,6 Гц, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 2H).

Пример 303.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанол (1020-303)

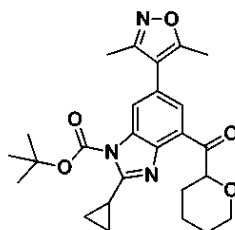
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат синтезировали способом, аналогичным трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилату, с заменой растворителя оксетана на тетрагидропиран.

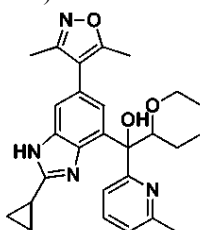
$C_{26}H_{33}N_3O_5$ . МС. m/z 468,6 (M+1).

Стадия 2. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат синтезировали способом, аналогичным трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(оксетан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилату, с заменой трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата на трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (184 мг, 0,39 ммоль) (87,5 мг, выход 48%).

Стадия 3. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола



(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол синтезировали способом, аналогичным примеру 302, с заменой трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата натрет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат.

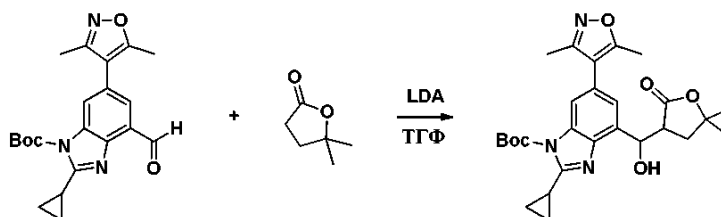
$C_{27}H_{30}N_4O_3$ . МС. m/z 459,5 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,03 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=4,5, 3,1 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (td, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,61-1,46 (m, 6H), 1,42-1,18 (m, 6H).

Пример 304.

Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метанола.

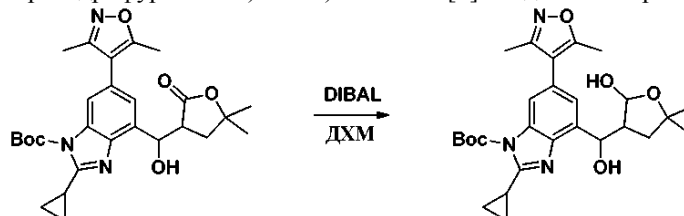
Стадия 1. Получение трет-бутил-2-циклопропил-4-((5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, содержащую 5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (90 мг, 0,79 ммоль), добавляли LDA (0,59 мл, 1,18 ммоль, 2 М) при  $-78^\circ C$ . Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 10 мин, затем добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (300 мг, 0,79 ммоль). После завершения раствор гасили деионизованной  $H_2O$  и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-4-((5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (40 мг, выход 10%).

$C_{27}H_{33}N_3O_6$ . МС m/z 496,6 (M+1).

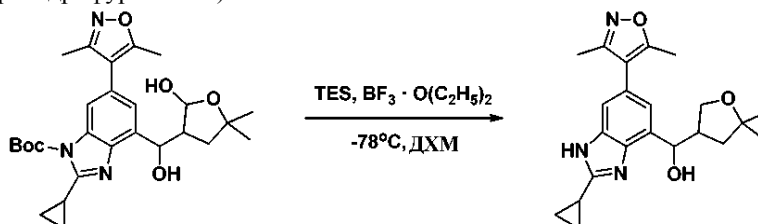
Стадия 2. Получение трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидрокси-5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-4-((5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (30 мг, 0,065 ммоль), добавляли DIBAL (0,21 мл, 1 М в гексанах) при  $-78^\circ C$ . Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. После завершения раствор гасили HCl и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидрокси-5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата.

$C_{27}H_{35}N_3O_6$ . МС m/z 498,6 (M+1).

Стадия 3. Получение (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метанола



В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(2-гидрокси-5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-

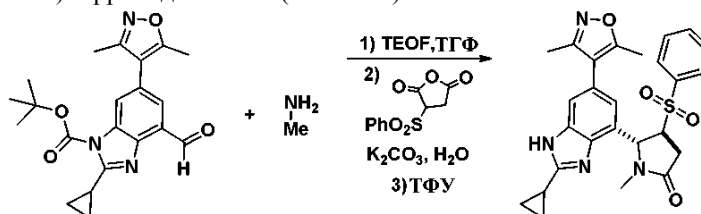
бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (11 мг, 0,02 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли триэтилсилан (0,14 мл, 0,84 ммоль) и затем диэтилэфират трехфтористого бора (0,06 мл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь оставляли для прохождения реакции в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили бикарбонатом натрия и трижды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метанола.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ . МС  $m/z$  382,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 4,97 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,67 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,57 (tt,  $J=8,5$ , 5,0 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,42 (dt,  $J=7,9$ , 4,8 Гц, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Пример 305.

Получение (4S,5R)-5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-метил-4-(фенилсульфонил)пирролидин-2-она (1020-305)



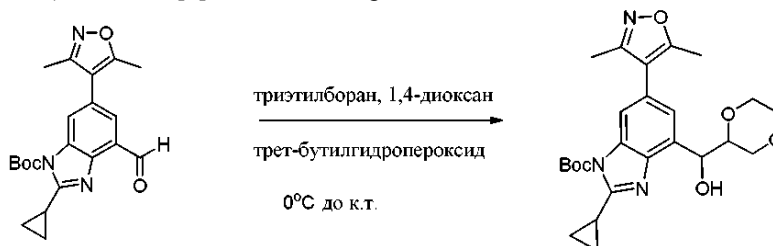
В высушенную над пламенем колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (200 мг, 0,52 ммоль) добавляли метиламин (0,262 мл, 0,52 ммоль) и триэтилортоформат (0,262 мл, 2 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания на 3 ч, после чего добавляли 2-(фенилсульфонил)дигидрофуран-2,5-дион (0,13 г, 0,53 ммоль). Раствор оставляли для перемешивания на 3 ч, после чего добавляли карбонат калия (145 мг, 1 ммоль) и дистиллированную воду. После завершения раствор гасили деионизованной  $\text{H}_2\text{O}$  и трижды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали насыщенным  $\text{NaCl}$ , высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 5 мл ТФУ и оставляли для перемешивания на 30 мин. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (4S,5R)-5-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-1-метил-4-(фенилсульфонил)пирролидин-2-она.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . МС.  $m/z$  491,6 (M+1).

Пример 306.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,4-диоксан-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанол (1020-306)

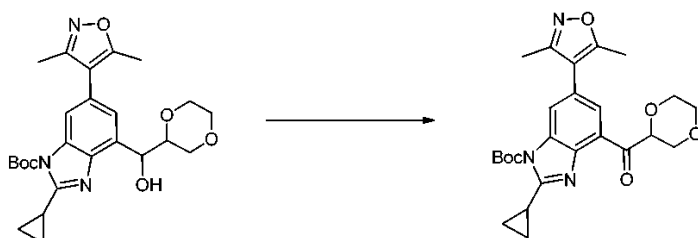
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1,4-диоксан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (600 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), добавляли 1,4-диоксан (40 мл) и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , после чего добавляли триэтилборан (2,7 мл, 18,88 ммоль, 12 экв.), трет-Бутилгидропероксид (2,86 мл, 15,73 ммоль, 10 экв., 6 М деканов) медленно добавляли к реакционной смеси и оставляли смесь для медленного нагревания до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь гасили раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и промывали водой (с добавлением раствора  $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 мл)) и затем насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-4-((1,4-диоксан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (140 мг, выход 18%, dr 5:3).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 470,55.

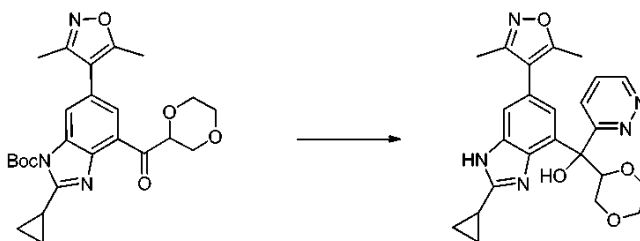
Стадия 2. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,4-диоксан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую трет-бутил-4-((1,4-диоксан-2-ил)(гидрокси)метил)-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (140 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), добавляли ДХМ (100 мл) и реагент Десса-Мартина (164 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.). После завершения реакцию смесь гасили раствором тиосульфата натрия и оставляли для перемешивания в течение нескольких минут. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и промывали водой и насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,4-диоксан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (102 мг, выход 75%).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 468,55.

Стадия 3. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,4-диоксан-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанол



В колбу, содержащую пиридазин (110 мкл, 1,15 ммоль, 10 экв.), добавляли MeTGF (5 мл), и к ним медленно добавляли  $\text{TMP.MgCl.LiCl}$  (1,46 мл, 1,46 ммоль, 10 экв., 1 M) при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Спустя 45 мин к реакционной смеси медленно добавляли трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1,4-диоксан-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (70 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), растворенный в MeTGF (2 мл). После окончания реакцию смесь гасили и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и промывали водой, насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. К неочищенному веществу добавляли TФУ (5 мл) и оставляли для перемешивания в течение 30 мин. После завершения реакции его концентрировали под вакуумом. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(1,4-диоксан-2-ил)(пиридазин-3-ил)метанола (в виде одиночного рацемического диастереомера).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 448,62.

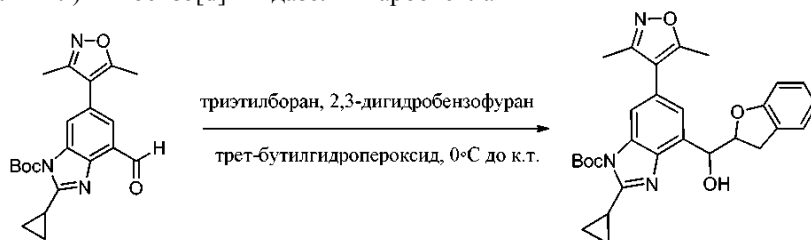
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,45 (dd,  $J=2,5, 1,2$  Гц, 1H), 9,18 (dd,  $J=5,5, 1,1$  Гц, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J=22,5, 1,3$  Гц, 2H), 4,75 (dd,  $J=9,4, 3,2$  Гц, 1H), 3,89 (ddd,  $J=23,9, 11,5, 2,9$  Гц, 2H), 3,79-3,63 (m, 3H), 3,58 (dd,  $J=11,6, 3,1$  Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,79-1,46 (m, 2H), 1,40 (ddd,  $J=7,5, 4,8, 2,7$  Гц, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,96.

Пример 307.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (1020-307).

Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-4-((2,3-дигидробензофуран-2-ил)(гидрокси)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

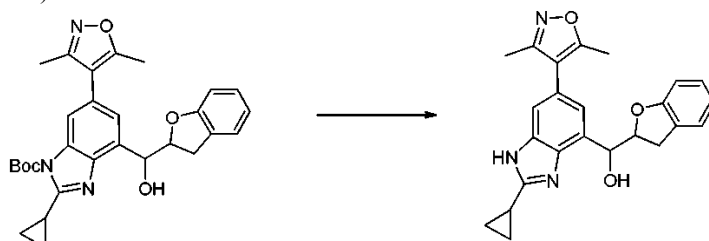


В колбу, содержащую трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (200 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), добавляли 2,3-дигидробензофуран (10 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , после чего добавляли триэтилборан (0,91 мл, 6,29 ммоль, 12 экв.). трет-

Бутилгидропероксид (0,57 мл, 3,14 ммоль, 6 экв., 5,5 М деканов) медленно добавляли к реакционной смеси, и оставляли смесь для медленного нагревания до комнатной температуры. После завершения реакции смесь гасили раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$  (5 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и промывали водой (с добавлением раствора  $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 мл)) и затем насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После высушивания посредством  $\text{MgSO}_4$ , ее фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-2-циклопропил-4-((2,3-дигидробензофуран-2-ил)(гидроксиметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (дг 3:2).

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 502,60.

Стадия 2. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол



К трет-бутил-2-циклопропил-4-((2,3-дигидробензофуран-2-ил)(гидроксиметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилату (50 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) добавляли ТФУ (3 мл). Спустя 30 мин реакция была завершена, и смесь концентрировали под вакуумом. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 402,50.

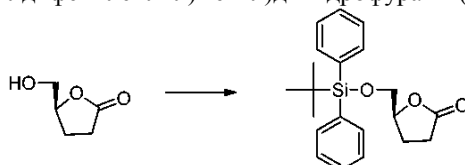
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J=1,6, 0,7$  Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,39 (dd,  $J=3,2, 1,5$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,94 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,56-6,43 (m, 1H), 5,39 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 5,21-5,02 (m, 1H), 3,25 (dt,  $J=9,0, 4,6$  Гц, 2H), 2,57 (t,  $J=4,9$  Гц, 1H), 2,40 (d,  $J=3,3$  Гц, 4H), 2,24 (d,  $J=3,4$  Гц, 4H), 1,56 (ddd,  $J=8,4, 5,1, 3,3$  Гц, 3H), 1,49-1,30 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,71.

Пример 308.

(S)-(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)((R)-4-оксапиро [2.4]гептан-5-ил)метанол (1020-308)

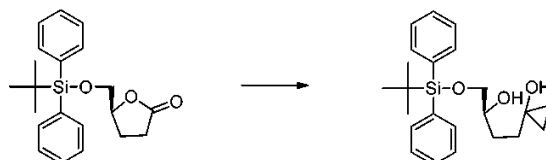
Стадия 1. (S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)метил)дигидрофуран-2(3H)-он



К раствору (S)-5-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-она (5 мг, 43 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли имидазол (8,74 г, 129 ммоль) и TBDPSCl (14,2 г, 52 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли, и осадок смешивали с  $\text{EtOAc}$  (300 мл), и органический раствор промывали водой, соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-60%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением (S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)метил)дигидрофуран-2(3H)-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,71-7,62 (m, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 3,88 (dd,  $J=11,3, 3,4$  Гц, 1H), 3,69 (dd,  $J=11,4, 3,4$  Гц, 1H), 2,68 (ddd,  $J=17,5, 10,1, 7,1$  Гц, 1H), 2,51 (ddd,  $J=17,7, 9,9, 6,6$  Гц, 1H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

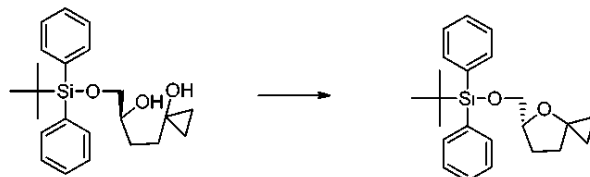
Стадия 2. (S)-1-(4-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанол



К раствору (S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)метил)дигидрофуран-2(3H)-она (15,2 мг, 42,88 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (4,87 г, 17,15 ммоль) и затем раствор  $\text{EtMgBr}$  (14,29 г, 107 ммоль, 3 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ) при 15-20°C, раствор перемешивали при 15°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Фильтровали и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Объединенный органический раствор промывали соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением (S)-1-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанола (15,2 г, 92%).

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7,69-7,63 (m, 4H), 7,50-7,33 (m, 5H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 3,52 (dd, J=10,1, 8,1 Гц, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,84 (td, J=7,5, 3,1 Гц, 1H), 0,78-0,67 (m, 3H).

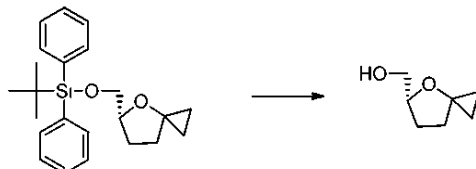
Стадия 3. (R)-(4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметокси)(трет-бутил)дифенилсилан



К раствору (S)-1-(4-((трет-бутилдифенилсиллил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанола (15,2 мг, 39,5 ммоле) в ТГФ (150 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P (15,55 г, 59,3 ммоле) и затем диизопропилазокарбоксилат (11,99 г, 59,28 ммоле) при комнатной температуре, и затем раствор нагревали при 60°C в течение 4 ч. Раствор концентрировали досуха, и осадок растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Раствор фильтровали через силикагель (высотой 2 дюйма (5,08 см)) для удаления большей части трифенилфосфооксида. Колонку промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный фильтрат концентрировали досуха, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в гексане) с получением (R)-(4-окспиро[2.4]гептан-5-илметокси)(трет-бутил)дифенилсилана (9,5 г, 65,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7,71-7,59 (m, 4H), 7,46-7,31 (m, 6H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,4, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,4, 5,6 Гц, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (d, J=1,8 Гц, 2H), 0,49-0,40 (m, 2H).

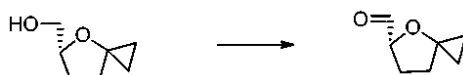
Стадия 4. (R)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметанол



К раствору (R)-(4-окспиро[2.4]гептан-5-илметокси)(трет-бутил)дифенилсилана (9,5 мг, 25,9 ммоле) в ТГФ (150 мл) добавляли TBAF (6,8 г, 25,9 ммоле, 1 М в ТГФ), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10-80% EtOAc в гексане) с получением (R)-4-окспиро[2.4]гептан-5-илметанола (3,0 г, 90,4%).

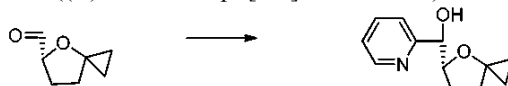
<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 4,25-4,08 (m, 1H), 3,68 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 2H), 0,61-0,40 (m, 2H).

Стадия 5. (R)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-карбальдегид



К раствору (R)-4-окспиро[2.4]гептан-5-илметанола (0,2 г, 1,56 ммоле) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (0,99 г, 2,34 ммоле) одной порцией. К смеси добавляли 2 капли воды, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли реагент Десса-Мартина (0,6 г, 1,4 ммоле), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. К смеси добавляли гексан (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Фильтровали, и промывали твердое вещество 10 мл раствора CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-гексан (1:1). Растворитель удаляли, и осадок растирали с Et<sub>2</sub>O (10 мл) и фильтровали. Твердый фильтрат концентрировали досуха при комнатной температуре, и осадок использовали для следующей реакции без дальнейшей очистки.

Стадия 6. (R,S)-Пиридин-2-ил((R)-4-окспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол



К раствору 2-бромпиридина (2,47 мг, 15,6 ммоле) в ТГФ (20 мл) добавляли бутиллитий (1,6 М в гексане, 15,6 ммоле), и раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч с образованием 2-пиридинлитоата.

К указанному раствору добавляли раствор альдегида, полученный на стадии 5, в ТГФ (4 мл) при -78°C, и раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин. К раствору добавляли вод. NH<sub>4</sub>Cl, и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в гексане) с получением (R,S)-пиридин-2-ил((R)-4-окспиро[2.4]гептан-5-ил)метанола в виде смеси диастереомеров.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. МС m/z 206,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 8,54 (ddt, J=6,3, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,75-7,61 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20

(dddd,  $J=7,7, 4,5, 3,0, 1,2$  Гц, 1H), 4,76 (dd,  $J=23,7, 5,6$  Гц, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 2,23-1,74 (m, 4H), 1,05-0,75 (m, 2H), 0,63-0,34 (m, 2H).

Стадия 7. (R)-Пиридин-2-ил(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанон

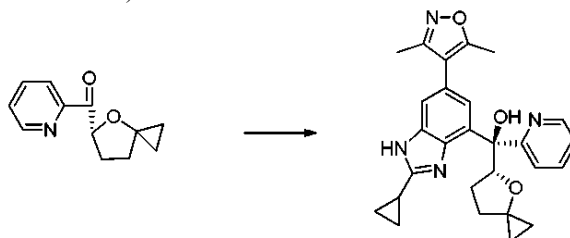


К раствору (R)-пиридин-2-ил((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанола (0,19 мг, 0,93 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) одной порцией добавляли реагент Десса-Мартина (0,59 г, 1,39 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и растворитель удаляли. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в гексане) с получением (R)-пиридин-2-ил(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанона в виде твердого вещества (85 мг, 45%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . МС.  $m/z$  204,08 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,67 (ddd,  $J=4,9, 1,7, 0,9$  Гц, 1H), 8,08 (dt,  $J=7,9, 1,1$  Гц, 1H), 7,84 (td,  $J=7,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,46 (ddd,  $J=7,6, 4,8, 1,3$  Гц, 1H), 5,79 (dd,  $J=8,5, 7,1$  Гц, 1H), 2,71 (dtd,  $J=11,7, 8,2, 5,4$  Гц, 1H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,17-1,04 (m, 1H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,65-0,46 (m, 2H).

Стадия 8. (S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол



К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (472 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли BuLi (63 мг, 0,87 ммоль, 1,6 М в ТГФ) и затем сразу же добавляли раствор (R)-пиридин-2-ил(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанола (40 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (4 мл), и раствор перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , затем смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический раствор промывали соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((S)-гидрокси(пиридин-2-ил)((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата, который растворяли в ТГФ (2 мл), ТФУ (2 мл) и воде (0,2 мл). Раствор нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением (S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанола.

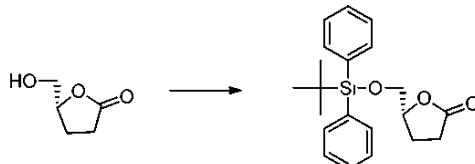
$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ . МС.  $m/z$  457,3 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (dt,  $J=5,0, 1,3$  Гц, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 5,26 (t,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,64 (ddd,  $J=8,5, 5,1, 3,5$  Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H), 0,83 (ddd,  $J=11,3, 6,5, 5,2$  Гц, 1H), 0,70 (ddd,  $J=11,3, 6,3, 4,6$  Гц, 1H), 0,59-0,40 (m, 2H).

Пример 309.

(S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол (1020-309)

Стадия 1. (R)-5-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)дигидрофуран-2(3H)-он

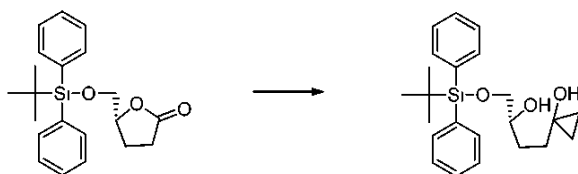


(R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)дигидрофуран-2(3H)-он синтезировали из (R)-5-(гидрокси)метил)дигидрофуран-2(3H)-она способом, аналогичным примеру 308, стадия 1.

(R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)дигидрофуран-2(3H)-он:

$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d)  $\delta$  7,70-7,61 (m, 4H), 7,49-7,32 (m, 6H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,88 (dd,  $J=11,3, 3,4$  Гц, 1H), 3,69 (dd,  $J=11,4, 3,4$  Гц, 1H), 2,67 (ddd,  $J=17,4, 10,1, 7,1$  Гц, 1H), 2,51 (ddd,  $J=17,7, 10,0, 6,6$  Гц, 1H), 2,36-2,09 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Стадия 2. (R)-1-(4-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанол

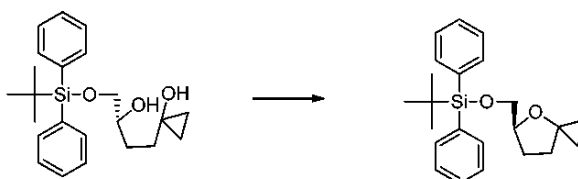


(R)-1-(4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанол получали из (R)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)дигидрофуран-2(3H)-она способом, аналогичным примеру 308, стадия 2.

(R)-1-(4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7,71-7,59 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 6H), 3,85 (dtd, J=11,6, 5,8, 3,5 Гц, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,52 (dd, J=10,1, 8,1 Гц, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,07 (d, J=2,6 Гц, 9H), 0,84 (td, J=7,5, 3,1 Гц, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H).

Стадия 3. (S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметокси(трет-бутил)дифенилсилан

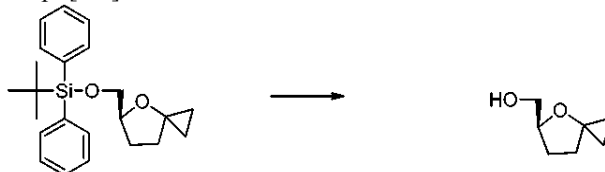


(S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметокси(трет-бутил)дифенилсилан получали из (R)-1-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксибутил)циклопропанола способом, аналогичным примеру 308, стадия 3.

(S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметокси(трет-бутил)дифенилсилан:

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7,75-7,61 (m, 4H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,17 (dq, J=7,5, 5,5 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=10,4, 5,0 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,5, 5,6 Гц, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (q, J=1,6, 1,0 Гц, 2H), 0,51-0,39 (m, 2H).

Стадия 4. (S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметанол

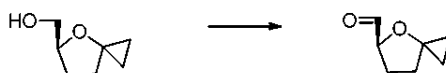


(S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметанол получали из (S)-4-окспиро[2.4]гептан-5-илметокси(трет-бутил)дифенилсилана способом, аналогичным примеру 308, стадия 4.

(S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-илметанол:

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 4,23-4,09 (m, 1H), 3,68 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=11,6, 6,2 Гц, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 2H), 0,60-0,40 (m, 2H).

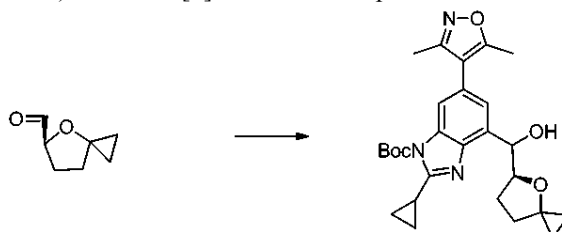
Стадия 5. (S)-4-Окспиро[2.4]гептан-5-карбальдегид



(S)-4-окспиро[2.4]гептан-5-карбальдегид получали из (S)-4-окспиро[2.4]гептан-5-илметанола способом, аналогичным примеру 308, стадия 5. Полученный неочищенный альдегид очищали при получении колонки с силикагелем (0-100% Et<sub>2</sub>O в гексане) с получением чистого (S)-4-окспиро[2.4]гептан-5-карбальдегида, который использовали для следующей реакции сразу же.

<sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ 9,71 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,35 (ddd, J=8,4, 6,2, 1,8 Гц, 1H), 2,33 (dtd, J=12,6, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,19 (ddt, J=12,8, 8,7, 6,5 Гц, 1H), 2,03 (ddd, J=12,1, 8,5, 6,6 Гц, 1H), 1,88 (ddd, J=12,1, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,01-0,83 (m, 2H), 0,66-0,43 (m, 2H).

Стадия 6. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси((S)-4-окспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,46 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли BuLi (2 мл, 1,6 М в гексанах) при -78°C. К

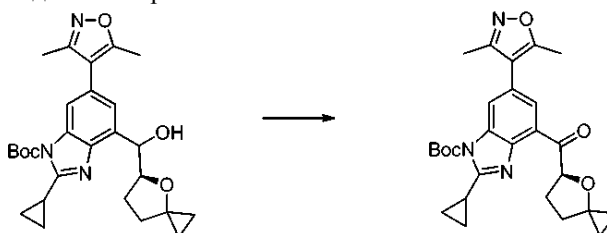


указанному раствору сразу добавляли раствор, свежеприготовленный аналогично Примеру 308, стадия 6, в ТГФ (4 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. К раствору добавляли вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-80%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (220 мг, 15%) в виде смеси диастереомеров.

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ . МС m/z 479,9 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d)  $\delta$  7,69 (dd,  $J=7,3, 1,5$  Гц, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,42 (d,  $J=2,3$  Гц, 3H), 2,28 (t,  $J=1,4$  Гц, 3H), 2,08-1,81 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 11H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 2H), 0,95-0,72 (m, 2H), 0,49 (ddd,  $J=28,2, 5,4, 4,1$  Гц, 2H).

Стадия 7. (S)-трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

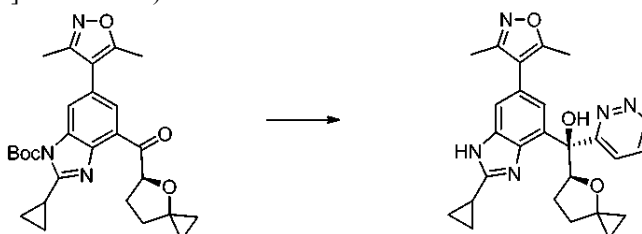


К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (190 мг, 0,40 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) одной порцией добавляли реагент Десса-Мартина (252 г, 0,60 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-70%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ . МС. m/z 477,8 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d)  $\delta$  8,01 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6,20 (dd,  $J=8,7, 5,8$  Гц, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,91 (m, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,16-0,93 (m, 2H), 0,62-0,52 (m, 2H).

Стадия 8. (S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол



К раствору пиридазина (84 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли  $\text{TMP-MgCl-LiCl}$  (1,04 ммоль, 1,0 М в Гексане/толуоле) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и раствор перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 ч. В реакционной смеси выпадало в осадок большое количество твердого вещества. Добавляли 3 мл ТГФ для того, чтобы смыть твердое вещество со стенки колбы. К смеси добавляли (S)-трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (4 мл), и смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель выпаривали, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением Вос-защищенного и продуктов де-Вос. Объединенную смесь подвергали воздействию ТФУ (2 мл), ТГФ (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл). Раствор нагревали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением продукта. ВЭЖХ показала, что продукт представлял собой смесь диастереомеров с соотношением 92:8.

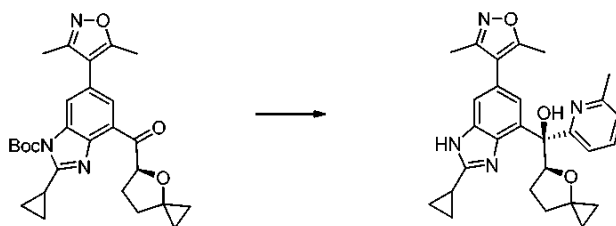
$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ . МС m/z 558,4 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,38 (dd,  $J=2,4, 1,2$  Гц, 1H), 9,17 (dd,  $J=5,5, 1,2$  Гц, 1H), 8,03 (dd,  $J=5,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,55 (dd,  $J=18,2, 1,4$  Гц, 2H), 5,13 (t,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,65 (td,  $J=8,4, 4,2$  Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H).

Пример 310.

(S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-

ил)((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол (1020-310)



К раствору (S)-трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (60 мг, 0,126 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор бромида 6-метилпиридинил-2-магния (148 мг, 0,75 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и затем экстрагировали EtOAc (150 мл). Органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением N-Вос-защищенного промежуточного соединения, которое растворяли в ТГФ-ТФУ- $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл-2 мл-0,2 мл). Раствор нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением (S)-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(6-метилпиридин-2-ил)((S)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанола, содержащего неудаляемые примеси (5-8%).

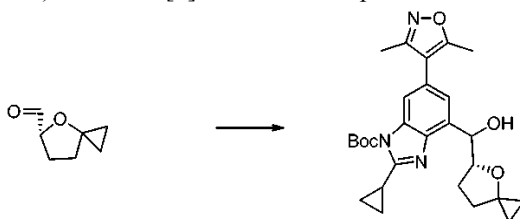
$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ . МС m/z 471,2 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,34 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (q, J=4,2 Гц, 1H), 2,05-1,83 (m, 3H), 1,53 (dd, J=9,4, 2,5 Гц, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,85 (dt, J=10,4, 5,3 Гц, 1H), 0,79-0,64 (m, 1H), 0,59-0,39 (m, 2H).

Пример 311.

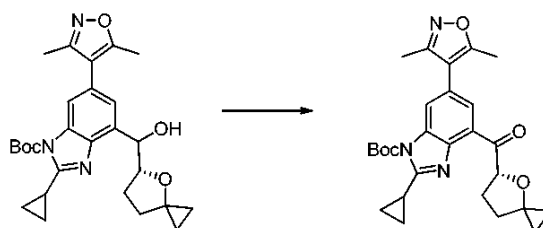
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол (1020-311).

Стадия 1. трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат получали из R-альдегида способом, аналогичным примеру 309, стадия 6.

Стадия 2. (R)-трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат

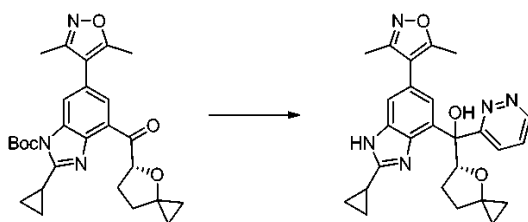


(R)-трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксаспиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат получали из R-спирта способом, аналогичным примеру 309, стадия 7.

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ . МС m/z 477,7 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,01 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,20 (dd, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,91 (m, 4H), 1,72 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,20 (dd, J=8,2, 3,5 Гц, 2H), 1,17-0,93 (m, 2H), 0,57 (td, J=2,6, 0,8 Гц, 2H).

Стадия 3. (2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метанол



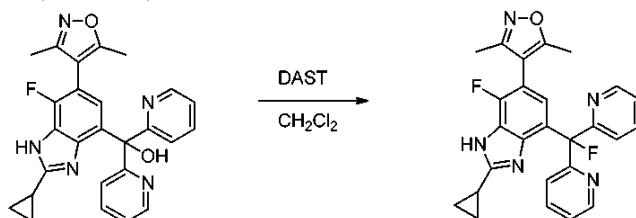
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридазин-3-ил)((R)-4-оксапиро[2.4]гептан-5-ил)метанол получали из (R)-трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4-оксапиро[2.4]гептан-5-карбонил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата способом, аналогичным примеру 309, стадия 8. ВЭЖХ показала, что продукт представлял собой смесь диастереомеров с соотношением 56/39.

$C_{26}H_{27}N_5O_3$ . МС m/s 458,15 (M+1).

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,37 (dd, J=2,4, 1,2 Гц), 9,16 (dd, J=5,5, 1,2 Гц), 9,09 (dd, J=5,0, 1,6 Гц), 8,13 (dd, J=8,7, 1,6 Гц), 8,02 (dd, J=5,5, 2,4 Гц), 7,72 (dd, J=8,7, 5,0 Гц), 7,64 (d, J=1,5 Гц), 7,59-7,43 (m), 5,13 (t, J=7,3 Гц), 2,66 (ddd, J=16,8, 8,4, 4,2 Гц), 2,38 (d, J=4,8 Гц), 2,21 (d, J=6,1 Гц), 2,20-1,72 (m), 1,63-1,28 (m), 0,95-0,35 (m).

Пример 312.

4-(2-Циклопропил-7-фтор-4-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)(пиридазин-3-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-311)



В колбу, содержащую 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-4-илди(пиридин-2-ил)метанол (21 мг, 0,046 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (3 мл), добавляли DAST (31 мкл, 0,23 ммоль, 5 экв.). Спустя 1 ч реакция была завершена, смесь выливали в раствор бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным  $NH_4Cl$ . После высушивания посредством  $MgSO_4$ , реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Очистку проводили посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-7-фтор-4-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)(пиридазин-3-ил)-3,5-диметилизоксазола.

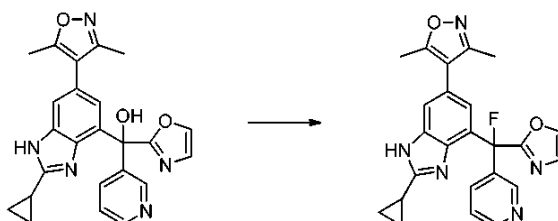
ЖХМС (m/z+1) 458,48.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,61-8,49 (m, 1H), 7,97 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,48 (ddt, J=7,0, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,09-6,84 (m, 0H), 2,50-2,36 (m, 0H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,10 (d, J=0,9 Гц, 1H), 1,47-1,27 (m, 2H).

$^{19}F$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,92, -131,68 (d, J=6,1 Гц), -142,09.

Пример 313.

4-(2-Циклопропил-4-(фтор(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-313)



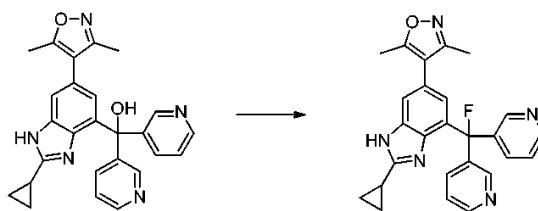
К раствору (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метанола (40 мг, 0,094 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) добавляли DAST (0,1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (100 мл), и раствор промывали вод.  $NaHCO_3$ , соевым раствором и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-(фтор(оксазол-2-ил)(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

$C_{24}H_{20}FN_5O_2$ . МС m/z 430,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79-8,65 (m, 2H), 8,19 (dt, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,02 (ddd, J=8,3, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 1H), 6,91 (t, J=1,6 Гц, 1H), 2,49 (ddd, J=8,4, 5,0, 3,4 Гц, 1H), 2,34 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,15 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,40 (dd, J=5,0, 2,6 Гц, 2H).  $^{19}F$  (метанол- $d_4$ )  $\delta$  138,53.

Пример 314.

4-(2-Циклопропил-4-(фторди(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-314)



4-(2-Циклопропил-4-(фторди(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали из (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-3-ил)метанола способом, аналогичным примеру 313.

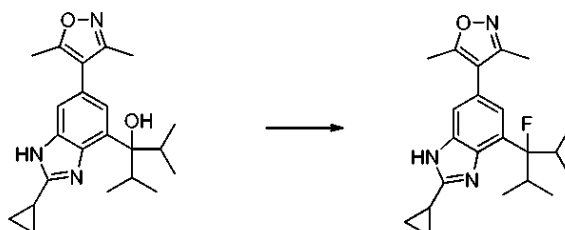
4-(2-Циклопропил-4-(фторди(пиридин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол:  $C_{26}H_{22}FN_5O$ . МС m/z 440,1.

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,75 (d, J=5,0 Гц, 2H), 8,60 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,92 (ddd, J=8,2, 2,6, 1,3 Гц, 2H), 7,74-7,59 (m, 3H), 6,79 (t, J=1,6 Гц, 1H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,30 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,10 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,51 (td, J=7,8, 4,8 Гц, 2H), 1,39 (dt, J=8,1, 5,1 Гц, 2H).

$^{19}F$  (метанол- $d_4$ )  $\delta$  132,2.

Пример 315.

4-(2-Циклопропил-4-(3-фтор-2,4-диметилпентан-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-315)



4-(2-Циклопропил-4-(3-фтор-2,4-диметилпентан-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол синтезировали из 3-(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-2,4-диметилпентанола способом, аналогичным примеру 313.

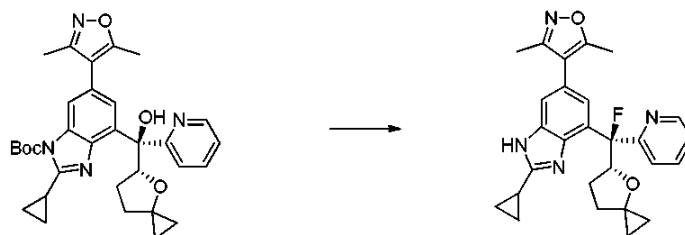
4-(2-Циклопропил-4-(3-фтор-2,4-диметилпентан-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол:  $C_{22}H_{28}FN_3O$ . МС m/z 370,1.

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,53 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,73-2,55 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,31, 2,26 (s, 3H), 1,54 (dt, J=7,8, 3,7 Гц, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 0,96 (dd, J=33,9, 6,8 Гц, 12H).

$^{19}F$  (Меганол- $d_4$ )  $\delta$  172,9.

Пример 316.

4-(2-Циклопропил-4-((S)-фтор(пиридин-2-ил))((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-316)



К раствору трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-((S)-гидрокси(пиридин-2-ил))((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (200 мг, 0,36 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  добавляли  $Et_3N$  (182 мг, 1,8 ммоль) и затем DAST (174 мг 1,1 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли  $EtOAc$  (100 мл), и раствор промывали  $NaHCO_3$ , соевым раствором и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли, и осадок растворяли в ТГФ (5 мл), ТФУ (5 мл) и воде (0,5 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением 4-(2-циклопропил-4-((S)-фтор(пиридин-2-ил))((R)-4-оксаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

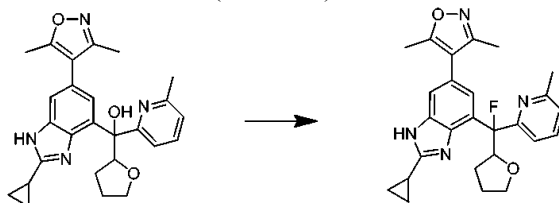
$C_{27}H_{27}FN_4O_2$ . МС. m/z 459,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,70-8,60 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 7,64 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,51-5,29 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,78-0,35 (m, 4H).

$^{19}\text{F}$  (метанол- $d_4$ )  $\delta$  179,28 (d,  $J=29$  Гц).

Пример 317.

4-(2-Циклопропил-4-(фтор(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-317)



Субстрат (0,067 г) растворяли в ДХМ (4 мл) и проводили реакцию с DAST (0,109 г) при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли насыщ. вод.  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл), перемешивали в течение 30 мин, органический слой отделяли, летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95%  $\text{MeCN}$  в воде, 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-4-(фтор(6-метилпиридин-2-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

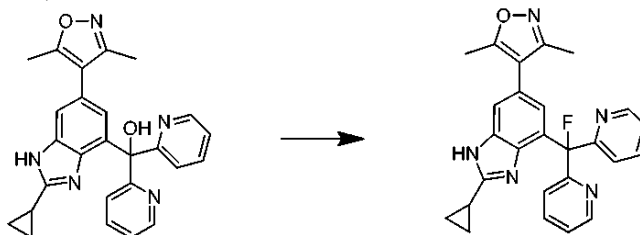
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 477,0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,70.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,66 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,61 (t,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,86-3,61 (m, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (dd,  $J=6,5, 2,8$  Гц, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,31 (dd,  $J=5,6, 3,1$  Гц, 2H).

Пример 318.

4-(2-Циклопропил-4-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-318)



Субстрат (0,1 г) растворяли в ДХМ (4 мл) и проводили реакцию с DAST (0,074 г) при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли насыщ. вод.  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл), перемешивали в течение 10 мин, органический слой отделяли, летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95%  $\text{MeCN}$  в воде, 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-4-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

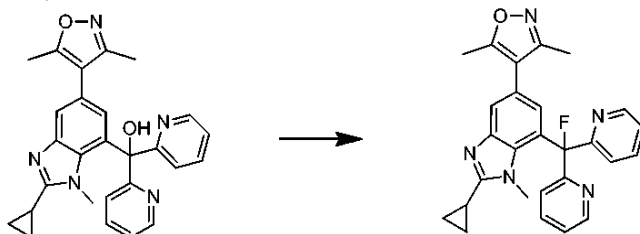
ЖХМС ( $m/z+1$ ) 440,1.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -142,63.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,74-8,59 (m, 1H), 8,12 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,77 (dd,  $J=8,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 0H), 7,62 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,04 (d,  $J=7,3$  Гц, 0H), 2,54 (ddd,  $J=8,4, 5,0, 3,4$  Гц, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Пример 319.

4-(2-Циклопропил-7-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-319)



Субстрат (0,05 г) растворяли в ДХМ (4 мл) и проводили реакцию с DAST (0,036 г) при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли насыщ. вод.  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл), перемешивали в течение 15 мин, органический слой отделяли, летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95%  $\text{MeCN}$  в воде, 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-7-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС ( $m/z+1$ ) 454,3.

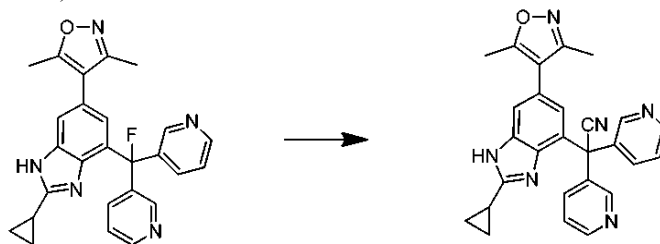
$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  -77,00.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,62-8,40 (m, 1H), 8,02-7,85 (m, 1H), 7,70-7,55 (m, 1H), 7,53-

7,32 (m, 1H), 6,72 (t, J=1,9 Гц, 1H), 3,50 (d, J=2,4 Гц, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,42-1,26 (m, 2H).

Пример 320.

4-(2-Циклопропил-7-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-320)



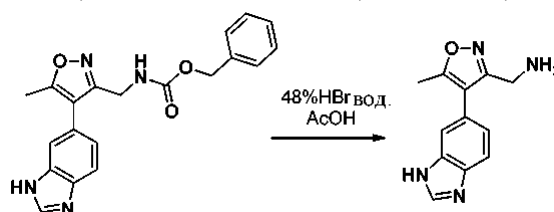
Субстрат (0,046 г) растворяли в воде/MeCN (5/1 мл) и при комнатной температуре добавляли NaCN (0,05 г). После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре, летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением 4-(2-циклопропил-7-(фторди(пиридин-2-ил)метил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола.

ЖХМС (m/z+1) 447,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,61 (dt, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 6,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,45 (dd, J=8,2, 3,0 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=4,9, 2,8 Гц, 1H).

Пример 321.

(4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метанамин (1020-321)



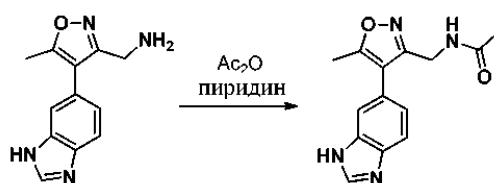
Бензил((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-метилизоксазол-3-ил)метил)карбамат подвергали воздействию 48% вод. HBr (6,7 мг) в AcOH (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Водный AcOH удаляли при пониженном давлении с получением (4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метанамина.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. МС. 229,1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Пример 322.

N-((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метил)ацетамид (1020-322)



4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метанамин подвергали воздействию Ac<sub>2</sub>O в пиридине при комнатной температуре в течение 1 ч. На реакционную смесь воздействовали MeOH (3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин и затем 80°C в течение 30 мин. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением N-((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилизоксазол-3-ил)метил)ацетамида.

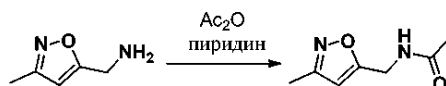
C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. МС. 271,1.1 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,37 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (dd, J=9,6, 1,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Пример 323.

N-((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамид (1020-323).

Стадия 1. Получение N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида

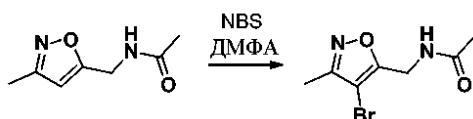


(3-Метилизоксазол-5-ил)метанамин (100,0 мг, 0,892 ммоль) подвергали воздействию Ac<sub>2</sub>O и пири-

дина при комнатной температуре в течение 7 ч. После водной обработки неочищенную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (20% к 40% EtOAc/гексана) с получением N-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида.

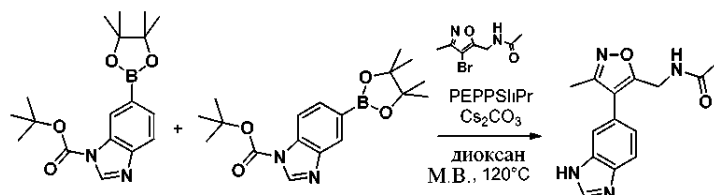
$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  6,14 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Стадия 2. Получение N-((4-бром-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида



N-((3-Метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамид (86,4 мг, 0,56 ммоль) подвергали воздействию NBS (109,7 мг, 0,616 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением N-((4-бром-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ . МС. 233,0 (M-1), 235,0 (M+1).

Стадия 3. Получение N-((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида



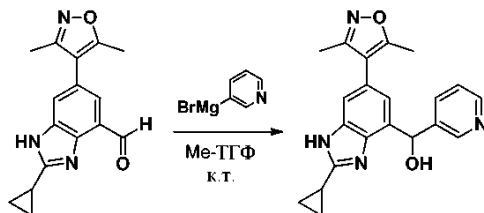
трет-Бутил 5- и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (116 мг, 0,37 ммоль, 1,6 экв.) и N-((4-бром-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамид (48,5 мг, 0,208 ммоль) обрабатывали PEPPSIiPr (28,4 мг, 0,042 ммоль, 0,2 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (203,4 мг, 0,624 ммоль, 3 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 мл) и воде (1 мл) при 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Смесь очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением N-((4-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-метилизоксазол-5-ил)метил)ацетамида.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . МС. 271,1 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,42 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Пример 324.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол (1020-324)



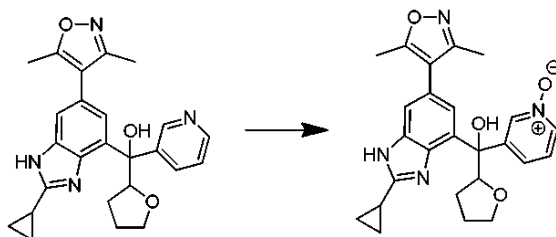
(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-3-ил)метанол получали из (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбальдегида (29,0 мг, 0,103 ммоль) путем воздействия бромида 3-пиридинмагния (1 M в Me-THF, 0,91 мл, 8,8 экв.) при комнатной температуре в течение 16 ч. После водной обработки неочищенное вещество очищали при помощи ВЭЖХ.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . МС. 361,3 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9,00 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,55 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,62-1,38 (m, 4H).

Пример 325.

3-((2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридина 1-оксид (1020-325)



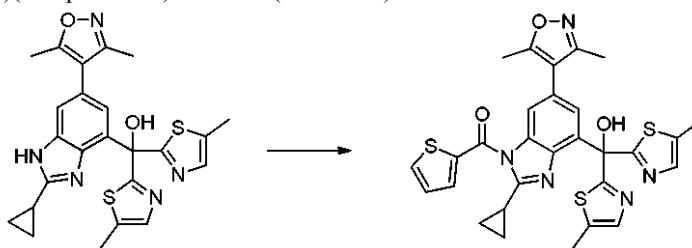
2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидрокси(пиридин-3-ил) (тетрагидрофуран-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол (0,067 г) подвергали обработке МСРВА (0,175 г) в MeOH/ДХМ (1/1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) с получением 3-((2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(гидрокси)(тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридина 1-оксида.

ЖХМС (m/z+1) 461,3.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,84-7,78 (m, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,74 (td, J=7,6, 5,3 Гц, 1H), 2,51-2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,75 (dt, J=11,9, 7,7 Гц, 2H), 1,54 (dt, J=7,8, 4,7 Гц, 2H), 1,45-1,28 (m, 4H).

Пример 326.

2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксибис-(5-метилтиазол-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил(тиофен-2-ил)метанон (1020-326)



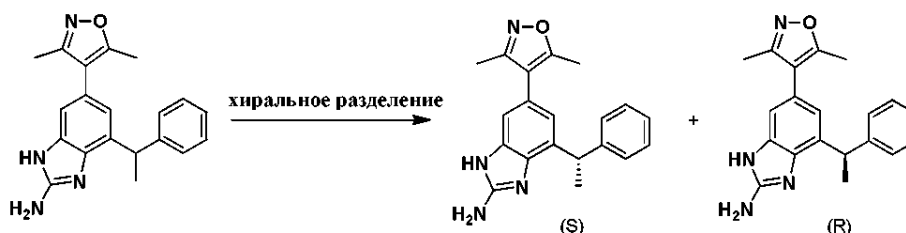
Используя продукт из примера 219, к раствору (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)-бис-(5-метилтиазол-2-ил)метанола (60 мг, 0,126 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и пиридине (1 мл) добавляли тиофенкарбонилхлорид (37 мг, 0,25 ммоль), и раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл), и раствор промывали солевым раствором и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(гидроксибис-(5-метилтиазол-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил(тиофен-2-ил)метанола.

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>. MC m/z 587,9 (M+1).

<sup>1</sup>Н ЯМР (метанолчк) δ 8,10 (dd, J=5,0, 1,2 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=3,9, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (q, J=1,1 Гц, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,45 (d, J=1,2 Гц, 6H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,30-1,16 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

Примеры 327 и 328.

(S) и (R)-4-(2-циклопропил-5-метокси-4-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-327) и (1020-328)



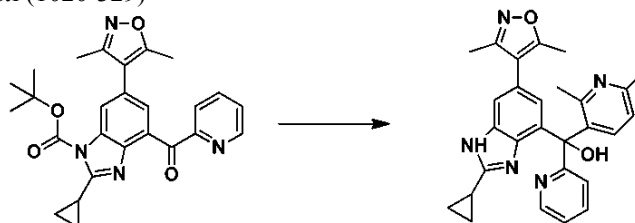
Рацемический 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (продукт из примера 98) подвергали хиральному разделению при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, 150×4,6 мм, 5 микрон, 15 мл/мин. в течение 15 мин, 90:10 Гептаны:IPA) с получением-(R) и (S)-4-(2-циклопропил-5-метокси-4-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола.

Соединение 1020-327: Время удерживания - 7,808 мин.

Соединение 1020-328: Время удерживания - 11,188 мин.

Пример 329.

(2-Циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,6-диметилпиридин-3-ил)пиридин-2-ил)метанол (1020-329)





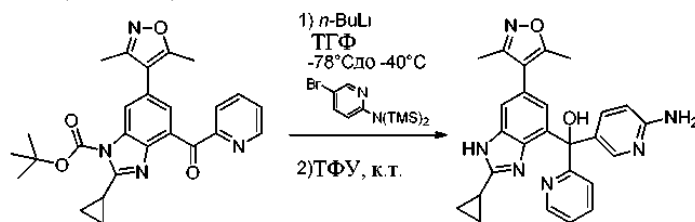
трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (25 мг, 0,05 ммоль) растворяли в 2 мл ТГФ, затем к раствору добавляли бромид (2,6-диметилпиридин-3-ил)магния (0,65 мл, 0,5 М) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, к смеси добавляли ТФУ (1 мл), и смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с модификатором 0,1% ТФУ с получением 23 мг продукта - (2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(2,6-диметилпиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$ . 466,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,63-8,62 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,86 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H).

Пример 330.

(6-Аминопиридин-3-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанол (1020-330)



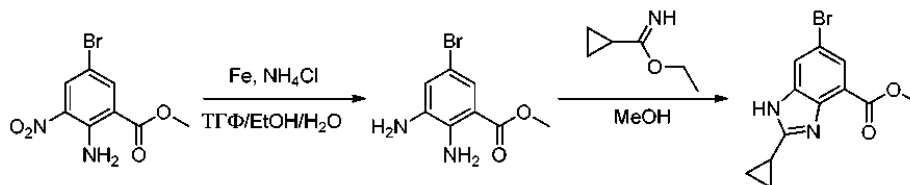
В двугорлой круглодонной колбе вместимостью 25 мл 2-амино-5-бромпиридин (38,4 мг, 0,222 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,1 мл) и затем хлортриметилсилане (58 мкл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. По каплям добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексанах (0,43 мл, 0,69 ммоль), и реакционную смесь нагревали до -40°C на бане сухой лед/ацетонитрил и оставляли для перемешивания в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C, затем медленно добавляли к ней раствор трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (25,9 мг, 0,0565 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем гасили солевым раствором и добавляли водный бикарбонат натрия для нейтрализации реакционной смеси. Водный слой экстрагировали этилацетатом (три раза). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь растворяли в трифторуксусной кислоте (для полного снятия защиты boc) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и выделяли титльное соединение при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (6-аминопиридин-3-ил)(2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$ . 453,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,66 (dt, J=4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,88 (dt, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,66 (tt, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (dt, J=9,4, 3,8 Гц, 2H), 1,44 (dt, J=7,7, 4,9 Гц, 2H).

Пример 331.

(2-Циклопропил-6-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-331)



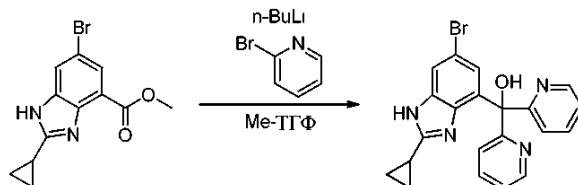
Стадия 1. Метил-2,3-диамино-5-бромбензоат.

Метил-2-амино-5-бром-3-нитробензоат (0,67 г, 2,44 ммоль), железо (0,68 г, 12,0 ммоль) и хлорид аммония (1,96 г, 37,0 ммоль) растворяли в 1:1:0,4 смеси ТГФ/этанол/вода (29 мл) и нагревали при 95°C при интенсивном перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целитовый фильтр для удаления твердых веществ. Фильтр многократно промывали метанолом и тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали, и осадок разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой один раз промывали солевым раствором и концентрировали с получением метил-2,3-диамино-5-бромбензоата (0,59 г, 99%) в виде желтого порошка, который использо-

вали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Метил-6-бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат.

Метил-2,3-диамино-5-бромбензоат (0,59 г, 2,0 ммоль) и этилциклопропанкарбимидат (0,43 г, 3,0 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и нагревали до 50°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и 3 раза промывали бикарбонатом натрия, один раз водой и концентрировали с получением метил-6-бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (0,7 г, 98%), который использовали без дальнейшей очистки.

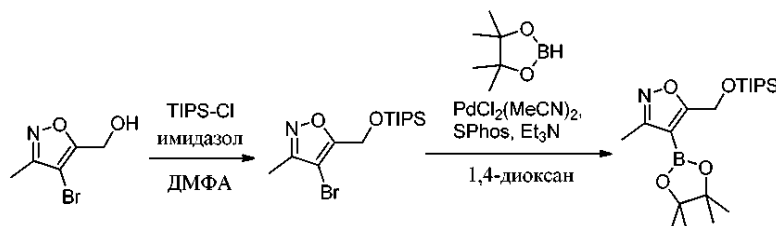


Стадия 3. (6-Бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол.

2-Бромпиридин (1,3 мл, 2,2 г, 14,0 ммоль) растворяли в Me-TGФ в атмосфере Ar и охлаждали до -78°C. По каплям в течение 15 мин добавляли n-BuLi (9,0 мл, 0,92 г, 14,0 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 5 мин при -78°C. Добавляли метил-6-бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат (0,7 г, 2,4 ммоль), растворенный в минимальном количестве Me-TGФ, и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 3 мин, после чего гасили водой. Реакционную смесь трижды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои однократно промывали водой и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (80-100% EtOAc/гекс, Rf 0,42 в 100% EtOAc) с получением (6-бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола (0,62 г, 62%) в виде бледно-желтого порошка.

$C_{21}H_{17}BrN_4O$  422,4 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,45 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 7,82 (dt, J=8,3, 4,3 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (dt, J=7,4, 3,1 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,27 (q, J=6,5, 6,0 Гц, 1H), 0,99 (ddt, J=13,1, 7,7, 4,4 Гц, 4H).

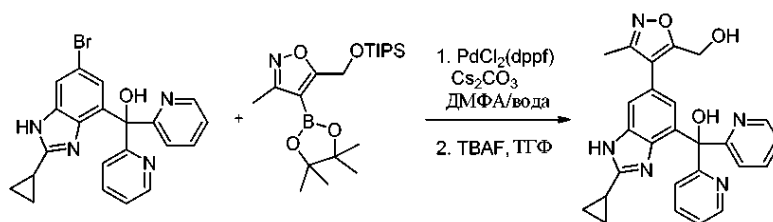


Стадия 4. 4-бром-3-метил-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол.

К раствору (4-бром-3-метил-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазола (0,5 г, 2,6 ммоль) в DMFA (2,6 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли TIPS-Cl (0,72 мл, 0,65 г, 3,0 ммоль) и имидазол (0,27 г, 4,00 ммоль), и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивания на 5 ч. Затем смесь разбавляли водой и ДХМ, и трижды промывали водой и один раз солевым раствором. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc/гекс, Rf: 0,6 10% EtOAc/гекс) с получением 4-бром-3-метил-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазола (0,65 г, 71%) в виде прозрачного бесцветного масла.

Стадия 5. 3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол.

4-Бром-3-метил-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол (0,32 г, 0,93 ммоль), хлорид бис-(ацетонитрил)палладия(II) (9,6 мг, 0,037 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-6'-диметоксибифенил (61 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере Ar. 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,20 мл, 0,18 г, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 0,28 г, 3,0 ммоль) добавляли через шприц, и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазола, который использовали без дальнейшей очистки.



Стадия 6. (2-Циклопропил-6-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол.

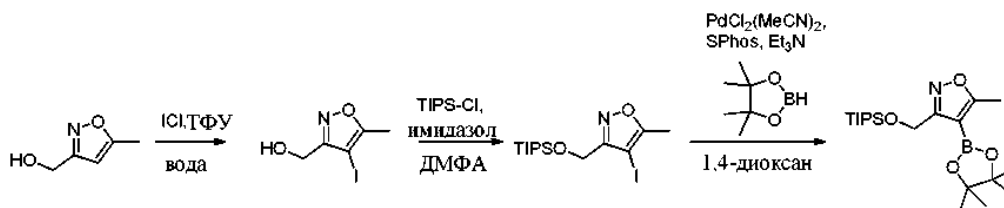
(6-Бром-2-циклопропил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (40 мг, 0,095 ммоль) и 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол (150 мг, 0,38 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и воде (1 мл). Добавляли дихлорметан дихлор-1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) (6,9 мг, 0,009 ммоль) и карбонат цезия (123 мг, 0,38 ммоль), реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, трижды промывали водой и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество смешивали с ТГФ (2 мл), добавляли несколько капель раствора ТВАФ (1,0 М в ТГФ), и смесь оставляли для перемешивания в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH/ДХМ) с получением (2-циклопропил-6-(5-(гидроксиметил)-3-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$  454,1 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (ddd,  $J=4,9, 1,8, 0,9$  Гц, 2H), 7,80 (td,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 2H), 7,59 (dt,  $J=8,1, 1,0$  Гц, 2H), 7,47 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,32 (ddd,  $J=7,6, 4,8, 1,1$  Гц, 2H), 6,77 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,10 (d,  $J=6,2$  Гц, 4H).

Пример 332.

(2-Циклопропил-6-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-332)



Стадия 1. (4-йод-5-метилизоксазол-3-ил)метанол.

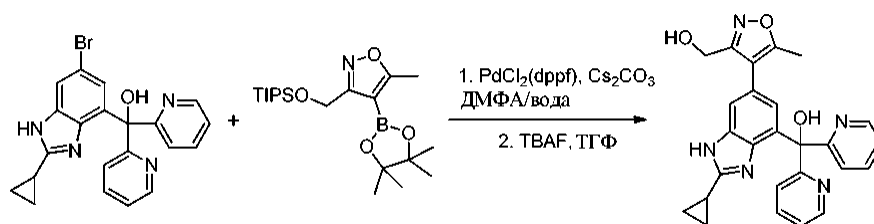
(5-Метилизоксазол-3-ил)метанол (200 мг, 1,77 ммоль) добавляли к суспензии ICl (0,115 мл, 0,37 г, 2,0 ммоль) в воде (4,5 мл), затем добавляли ТФУ (0,135 мл, 0,2 г, 2,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 65°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры, разбавляли водой и подвергали воздействию 10%  $Na_2S_2O_5$  (5 мл). Смесь делали основной путем добавления  $Na_2CO_3$  и затем трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали один раз водой, затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением (4-йод-5-метилизоксазол-3-ил)метанола (0,24 г, 56%) в виде белого порошка.

Стадия 2. 4-йод-5-метил-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол.

К раствору (4-йод-5-метилизоксазол-3-ил)метанола (0,24 г, 3,0 ммоль) в ДМФА (1,9 мл) в атмосфере Ar добавляли TIPS-Cl (0,52 мл, 0,46 г, 2,0 ммоль) и имидазол (0,19 г, 3,00 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре на 4 ч. Затем смесь разбавляли водой и ДХМ, и трижды промывали водой и один раз соевым раствором. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc/гекс, Rf: 0,36 10% EtOAc/гекс.) с получением 4-йод-5-метил-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазола (0,31 г, 42%) в виде прозрачного бесцветного масла.

Стадия 3. 5-Метил-4-(4A5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол.

4-Йод-5-метил-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол (0,31 г, 0,79 ммоль), хлорид бис-(ацетонитрил)палладия(II) (8,0 мг, 0,031 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2'-6'-диметоксибифенил (52 мг, 0,13 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере Ar. 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,17 мл, 0,11 г, 1,0 ммоль) и триэтиламин (0,33 мл, 0,24 г, 2,0 ммоль) добавляли через шприц, и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазола, который использовали без дальнейшей очистки.



Стадия 4. (2-Циклопропил-6-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол.

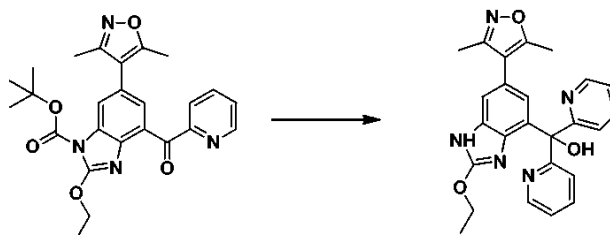
(6-Бром-2-циклопропил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (40 мг, 0,095 ммоль) и 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(((триизопропилсилил)окси)метил)изоксазол (225 мг, 0,57 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и воде (1 мл). Добавляли дихлорметан дихлор-1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) (7,0 мг, 0,0095 ммоль) и карбонат цезия (186 мг, 0,57 ммоль), реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, трижды промывали водой и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество смешивали с ТГФ (2 мл), добавляли несколько капель раствора ТВАФ (1,0 М в ТГФ), и смесь оставляли для перемешивания в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH/ДХМ) с получением (2-циклопропил-6-(3-(гидроксиметил)-5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$  454,3 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (ddd, J=4,9, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 7,78 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (dt, J=8,0, 1,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 2H), 6,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 4H).

Пример 333.

6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанол (1020-333)



2-Бромпиридин (85 мг, 0,54 ммоль) растворяли в 2 мл ТГФ, затем к раствору добавляли N-бутиллитий (0,34 мл, 1,6 М) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем к вышеуказанному раствору добавляли трет-бутил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-4-пиколиноил-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной, и смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь гасили водой. После этого растворитель выпаривали, осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с модификатором 0,1% ТФУ с получением 13 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ди(пиридин-2-ил)метанола.

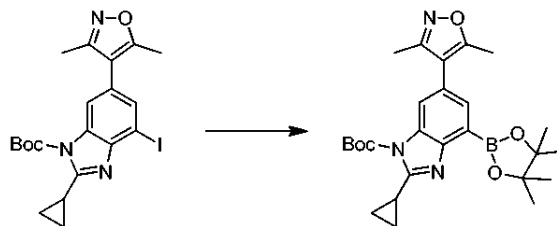
$C_{25}H_{23}N_5O_3$ , 442,2 (M+1).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,65 (ddd, J=5,3, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 8,19 (ddd, J=8,2, 7,6, 1,7 Гц, 2H), 8,06 (dt, J=8,1, 1,1 Гц, 2H), 7,67 (ddd, J=7,6, 5,3, 1,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,72 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 334.

4-(2-Циклопропил-4-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол (1020-334)

Стадия 1.

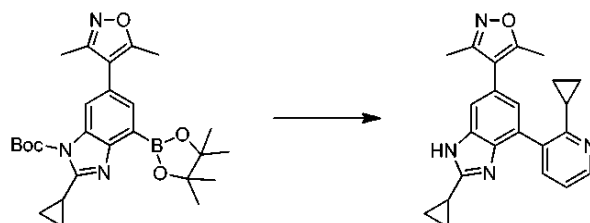


трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-йод-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (400 мг, 0,83 ммоль) и бис-(пинаколато)дибор (848 мг, 3 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (5

мл). К вышеуказанной смеси добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61 мг, 0,084 ммоль) и ацетат калия (491 мг, 5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором (50 мл×2). Органический растворитель выпаривали и осадок растворяли в ДХМ и очищали посредством колоночной комби-флэш-хроматографии с получением 300 мг трет-бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат.

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. 480,3 (M+1).

Стадия 2.



трет-Бутил-2-циклопропил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (200 мг, 0,53 ммоль) и 3-бром-2-циклопропилпиридин (209 мг, 1 ммоль) добавляли к смеси растворителей 1,2-диметоксэтана (2 мл) и воды (1 мл). К вышеуказанной смеси добавляли PEPSI-iPr (36 мг, 0,053 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (687 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем реакционную смесь фильтровали, и выпаривали органический растворитель, и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 8 мг 4-(2-циклопропил-4-(2-циклопропилпиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазолаил.

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. 371,4 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67-8,58 (ш, 1H), 8,09 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,61 (dt, J=7,7, 5,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,01 (dt, J=8,3, 3,3 Гц, 2H).

Пример 335.

Анализ HTRF. Связывание двух тандемных бромодоменов, BRD4-1 и BRD4-2, с ацетилированным гистоновым H4 пептидом измеряли с применением анализа резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Синтетический пептид, содержащий аминокислоты 1-18 гистона H4, ацетилированный по лизину 5, 8, 12, 16, и конъюгированный с биотином (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-биотин), приобретали у Millipore. BRD4-1 и BRD4-2 экспрессировали и очищали из *Escherichia coli* в качестве N-терминальных His<sub>6</sub>-меченых белков. XL665 меченое анти-His антитело (Cisbio) применяли для специфического связывания BRD4, и применяли меченый криплатом белок стрептавидин, так как он специфически распознает биотинилированный H4 пептид. Связывание BRD4 с пептидом приводило к увеличению FRET сигнала, тогда как нарушение этого белково-пептидного взаимодействия ингибитором с небольшой молекулой приводило к уменьшению FRET сигнала. Анализы проводили на 50 мМ Hepes (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (об./об.) Brij, 0,5 (об./об.) ДМСО и 200 нМ H4 пептиде при следующих концентрациях для каждой BRD4-изоформы: 60 нМ BRD4-1 и 120 нМ BRD4-2. После истечения времени реакции анализа 60 мин при 25°C, связывание измеряли с 2 нМ стрептавидином, меченым криплатом, и 10 нМ анти-His-XL665 антителом. TR-FRET сигнал регистрировали на считывателе для планшетов Envision (Ex: 320 нм; Em: 615/665 нм; 100 мкс отсрочка и 200 мкс окно считывания). Данные были нормализованы на основании положительного (2 мкМ I-BET) и отрицательного (ДМСО) контроля, и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значений доза-ответ для четырехпараметрического уравнения. Все значения IC<sub>50</sub> представляют геометрические средние значения минимально из четырех определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения. Результаты приведены в табл. 1.

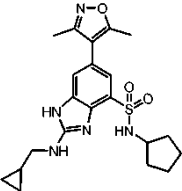
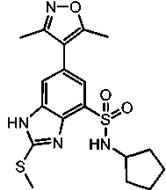
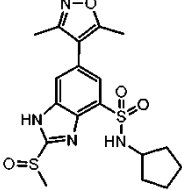
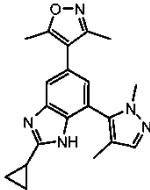
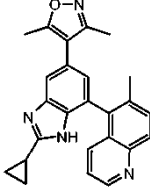
Анализ Alpha. Связывание бромодомена BRD4-I с ацетилированным гистоновым H4 пептидом измеряли с применением гомогенного анализа усиленной за счёт эффекта близости люминесценции (ALPHA). Синтетический пептид, содержащий аминокислоты 1-18 гистона H4, ацетилированный по лизину 5, 8, 12, 16, и конъюгированный с биотином (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-биотин), приобретали у Millipore. BRD4-I экспрессировали и очищали из *Escherichia coli* в виде N-терминального His<sub>6</sub>-меченого белка. Никель-хелатные ALPHA акцепторные гранулы (Perkin Elmer) применяли для специфического связывания BRD4-1, и применяли ALPHA стрептавидиновые донорные гранулы (Perkin Elmer), так как они специфически распознают биотинилированный H4 пептид. Связывание BRD4-1 с пептидом в результате близости донорных и акцепторных гранул приводило к увеличению ALPHA сигнала, тогда как нарушение этого белково-пептидного взаимодействия ингибитором с небольшой молекулой приводило к уменьшению ALPHA сигнала. Анализы проводили на 50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоте (Hepes) (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (об./об.) Brij,

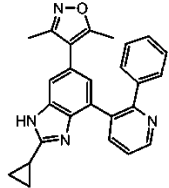
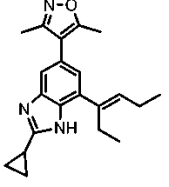
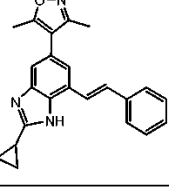
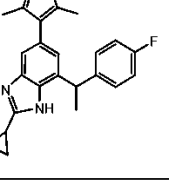
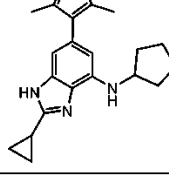
0,5% (об./об.) ДМСО и 15 нМ белке BRD4-1. После истечения времени реакции анализа 60 мин при 25°C, связывание измеряли с 20 мкг/мл стрептавидиновыми донорными гранулами и 20 мкг/мл никель-хелатными акцепторными гранулами. ALPHA сигнал регистрировали на считывателе для планшетов Envision (Ex: 320 нм; Em: 570 нм, Время Ex: 180 мс). Данные были нормализованы на основании положительного (2 мкМ I-BET) и отрицательного (ДМСО) контроля, и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значений дозы-ответ для четырехпараметрического уравнения. Все значения IC<sub>50</sub> представляют геометрические средние значения минимально из четырех определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения. Результаты приведены в табл. 1.

Анализ пролиферации МТ-4. Соединения тестировали в стандартизованном 384-луночном планшете с высокой пропускной способностью для анализа. Каждое соединение серийно разводили в 3 раза в 100% ДМСО в полипропиленовых 384-луночных планшетах с применением установки Biomek FX Workstation, и в планшет для анализа, содержащий 40 мкл среды RPMI, добавляли 0,4 мкл соединения. Соединения располагали в горизонтальном порядке, по 10 концентраций на соединение, и 8 соединений добавляли на планшет. Из-за низкой переносимости ДМСО конечная концентрация ДМСО не превышала 0,5% (об./об.). Каждый планшет для анализа содержал 10 мкМ пурамицина и 0,5% ДМСО в RPMI-1640 в качестве положительного и отрицательного контроля соответственно. Клетки МТ-4 (HTLV-1 трансформированные, Т-лимфобластоидные клетки человека, NIH Aids Reagent program) добавляли в объемах 3-5 мкл в лунку и 2000 клеток в лунку с применением установки Biotek uFlow Workstation (Biotek, Winooski, VT), и планшеты последовательно инкубировали в течение 5 дней при 37°C в инкубаторе, настроенном на 5% CO<sub>2</sub> и 90% влажности.

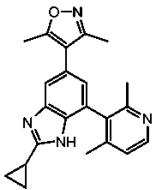
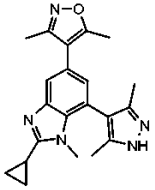
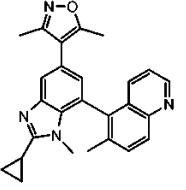
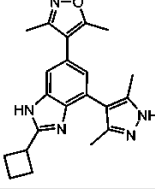
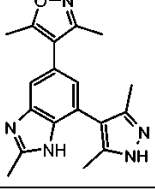
Через 5 дней в планшеты для анализа добавляли 22 мкл Cell Titer Glo (Promega) с помощью установки Biotek uFlow Workstation. Планшеты последовательно помещали на считыватель для планшетов Perkin Elmer Envision Plate Reader за 5 мин до считывания сигнала люминесценции. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали из концентрации соединений, которая вызывает 50% снижение сигнала люминесценции, меры токсичности, и рассчитывали с помощью нелинейной регрессии с применением программного обеспечения Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA). Результаты приведены в табл. 1.

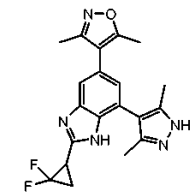
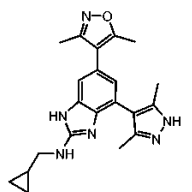
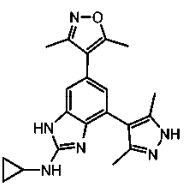
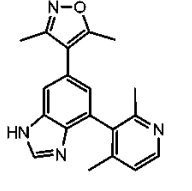
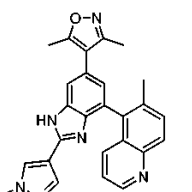
Таблица 1

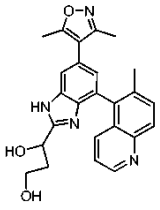
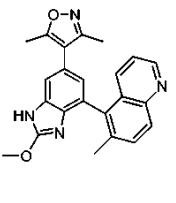
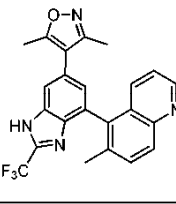
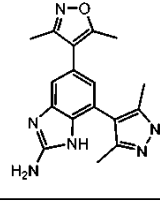
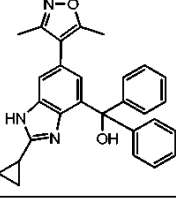
Соед. №	Структура	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , нМ)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , нМ)	Анализ Alpha (IC <sub>50</sub> , нМ)	Анализ MT4 (EC <sub>50</sub> , нМ)
1020-1		200,6	97,6	н/д	193,0
1020-4		336,6	229,9	н/д	192,1
1020-5		616,3	357,1	н/д	329,2
1020-12		137,9	69,2	46,2	21,3
1020-18		87,1	78,6	14,4	7,5

1020-19		134,3	171,6	28,0	24,4
1020-28		71,8	65,5	18,1	51,6
1020-37		2089,3	2509,7	3170,1	518,0
1020-44		139,1	110,9	22,0	86,1
1020-50		299,0	317,6	125,1	353,0



1020-57		109,2	54,4	22,6	13,6
1020-72		100,7	69,1	12,3	6,5
1020-74		97,1	111,8	18,9	15,3
1020-75		120,9	78,2	33,5	18,4
1020-77		244,5	64,8	42,7	39,4

1020-78		160,5	94,1	25,1	25,7
1020-79		161,0	87,2	33,6	33,8
1020-81		168,8	118,8	50,7	7,6
1020-84		481,0	234,0	277,3	236,0
1020-88		104,0	131,0	15,9	45,2

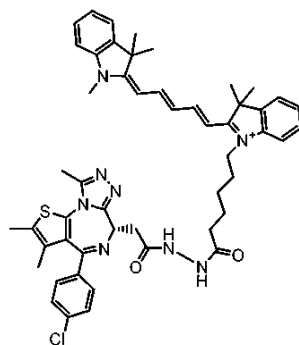
1020-89		379,0	151,0	130,3	104,3
1020-90		110,0	121,0	29,9	25,0
1020-92		133,0	102,0	37,7	73,1
1020-96		276,4	96,9	53,7	318,4
1020-102		101,2	75,7	14,3	49,7

1020-120		88,5	76,1	39,7	48,8
1020-121		95,2	80,8	24,7	42,8
1020-132		609,8	882,9	572,7	543,6
1020-136		823,2	727,1	512,9	335,2
1020-137		186,6	399,0	52,8	112,7
1020-141		704,4	111,0	н/д	887,2
1020-148		185,618	180,0	н/д	494,7

н/д: данные недоступны (исследования не проводилось).

Пример 336.

Анализы BRD4-1 лиганда KI и BRD4-2 лиганда KI. Связывание двух тандемных бромодоменов, BRD4-I и BRD4-2, с Су5-меченой пробой/лигандом (соединение 1020-501), измеряли с применением анализа резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET).



(1020-501)

Меченый лиганд специфически связывает BRD4-1 и BRD4-2 и может быть замещен ингибитором с маленькой молекулой, который разделяет подобный или перекрывает участок связывания. BRD4-1 и BRD4-2 экспрессировали и очищали из *Escherichia coli* в качестве N-терминальных His<sub>6</sub>-меченых белков. Анти-His антитело, меченое Eu-криптом (Perkin Elmer), применяли для специфического связывания BRD4. Связывание BRD4 с меченой пробой/лигандом приводило к увеличению FRET сигнала, тогда как перемещение этого меченого лиганда из BRD4 ингибитором с небольшой молекулой приводило к уменьшению FRET сигнала. Анализы проводили на 50 мМ Hepes (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 0,1 мг/мл BSA, 0,01% (об./об.) Brij, 0,5% (об./об.) ДМСО и 10 нМ меченом лиганде со следующими концентрациями для каждой изоформы BRD4: 2 нМ BRD4-1 и 0,5 нМ BRD4-2. После истечения времени реакции анализа 60 мин при 25°C, связывание измеряли с 2 нМ анти-His антителом, меченым Eu-криптом. TR-FRET сигнал регистрировали на считывателе для планшетов Envision (Ex: 320 нм; Em: 615/665 нм; 100 мкс отсрочка и 200 мкс окно считывания). Данные были нормализованы на основании положительного (2 мкМ I-BET) и отрицательного (ДМСО) контролей, и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значение дозы-ответ для четырехпараметрического уравнения. Все значения IC<sub>50</sub> представляют геометрические средние значения минимально из четырех определений. Значения IC<sub>50</sub> конвертировали в значения Ki (константа диссоциации для комплекса BRD4-ингибитор) с применением уравнения Ченга-Пруссоффа для конкурентного действия ингибитора. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения.

Анализ пролиферации МТ-4. Как описано выше.

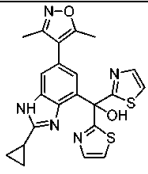
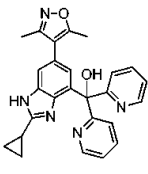
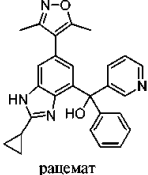
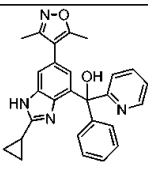
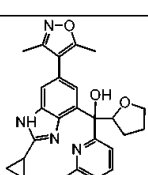
Анализ подавления с-Мус и выживаемости ММ.1S. Твердофазный иммуноферментный анализ с применением технологии Meso Scale Diagnostic (MSD) применяли для определения уровня с-Мус, продуцируемого в клетках ММ.1S (ATCC). Клетки ММ.1S культивировали в среде RPMI-1640 (Corning), обогащенной 10% FBS (Hyclone), 1% пенициллином-стрептомицином (Cellgro), 2-меркаптоэтанолом (Gibco), и высевали на 384-луночные фильтрующие связывающие планшеты для адгезивных культур тканей (Millipore) с плотностью 40К клеток/луночка, содержащие титры ингибиторов с маленькими молекулами или

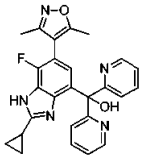
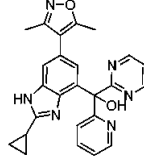
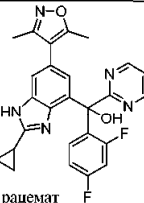
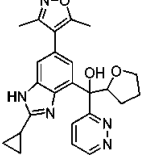
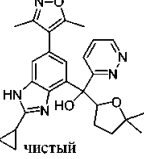
ДМСО (0,4 %) в объеме среды 100 мкл. После времени инкубирования 24 ч клетки лизировали (1X буфер для лизиса (Thermo), обогащенный смесью ингибиторов протеазы и фосфатазы (Thermo)) и планшеты центрифугировали (1000 об/мин, 1 мин) для фиксации с-Мус на MSD планшетах, покрытых моноклональными с-Мус антителами (Origene). Луночки для анализа промывали (3X промывочный буфер Invitrogen) и обрабатывали поликлональными антителами с-Мус (Abeam) и раствором для обнаружения антител MSD для того, чтобы определить уровни с-Мус на платформе MSD. Фиксацию с-Мус регистрировали в пкг/мл на основании стандартной кривой с применением рекомбинантного белка с-Мус (Prosci). Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значение дозы-ответ для четырехпараметрического уравнения. Все значения EC<sub>50</sub> представляют геометрические средние значения минимально из четырех определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения.

Для выживаемости на клетках линии ММ.1S, клетки высевали в 384-луночные планшеты для адгезивных культур тканей (Greiner) с плотностью 60К клеток/луночка, содержащие титры ингибиторов с маленькими молекулами или ДМСО (0,2 %). Через 72 ч инкубирования клетки анализировали на выживаемость посредством добавления CellTiter Glo (Promega) в планшеты для анализа. Через 15 мин инкубирования при комнатной температуре сигнал от жизнеспособных клеток анализировали на считывателе для планшетов Envision plate reader (Perkin Elmer). Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значение дозы-ответ для четырехпараметрического уравнения. Все значения EC<sub>50</sub> представляют геометрические средние значения минимально из четырех определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения.

Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Соед. №	Структура	BRD4-1 лиганда KI (IC <sub>50</sub> , нМ)	BRD4-2 лиганда KI (IC <sub>50</sub> , нМ)	Анализ MT4 (EC50, нМ)	с-Мус (EC50, нМ)	MM.1S Выжи- ваемость клеток (EC50, нМ)
1020-103		4,0	12,4	10,0	37,3	72,8
1020-104		7,2	11,7	12,6	51,5	55,5
1020-112	 рацемат	10,4	13,5	18,2	56,7	145,3
1020-113	 рацемат	10,7	12,8	19,9	63,1	168,8
1020-114	 чистый однoчный диастереомер	3,8	2,7	2,5	4,8	21,2

1020-224		10,8	20,2	20,5	103,6	84,0
1020-239	 чистый энантиомер во втором элюирующем соединении	5,9	6,0	14,0	33,1	47,5
1020-257	 рацемат	4,7	5,6	14,2	55,7	28,4
1020-289	 чистый энантиомер	2,0	2,0	4,2	5,7	17,8
1020-298	 чистый оптический диастереомер	5,4	3,6	5,6	15,3	16,9

## Пример 337.

Соединение 1020-18 снижало жизнеспособность 17 клеточных линий диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), трех линий Множественной Миеломы (ММ) и двух линий Фолликулярной Лимфомы (FL), как показано в табл. 3. Значения  $EC_{50}$  во всех клеточных линиях варьировали от 9 до 2300 нМ со средним значением 53 нМ.

Анализ выживаемости Cell Titer Glo. Все процедуры проводили в компании Gilead Sciences, Inc. в Сиэтле, штат Вашингтон, и Брэдфорде, штат Коннектикут. Соединение 1020-18 растворяли в ДМСО с получением 10 мМ маточного раствора, затем проводили серийные трехкратные разбавления в ДМСО в формате 96-луночного планшета для достижения финального диапазона доз от 10 мкМ до 0,17 нМ в 0,1% ДМСО в тестовой среде. Клетки высевали при плотности 10000-30000 клеток на лунку в двух или трех повторностях и инкубировали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> 4 дня в среде RPMI, обогащенной 10-20% FBS и 100 ед./л пенициллина-стрептомицина. Выживаемость клеток оценивали при помощи Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) согласно протоколу производителя. Значения  $EC_{50}$  определяли с применением четырехпараметрической модели с переменным наклоном (GraphPad Prism 6). Все значения  $EC_{50}$  представляют средние значения из трех-пяти определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах трехкратного описанного значения. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Клеточная линия	Заболевание	Ингибирование жизнеспособности, EC <sub>50</sub> (нМ)
DB	DLBCL	153
SU-DHL-2	DLBCL	11
SU-DHL-4	DLBCL	351
SU-DHL-5	DLBCL	67
SU-DHL-6	DLBCL	29
SU-DHL-8	DLBCL	18
SU-DHL-10	DLBCL	31
HT	DLBCL	147
Karpas 422	DLBCL	9
OCI-LY3	DLBCL	162
OCI-LY4	DLBCL	135
OCI-LY7	DLBCL	2300
OCI-LY10	DLBCL	410
OCI-LY19	DLBCL	29
Pfeiffer	DLBCL	16
Toledo	DLBCL	59
U-2932	DLBCL	56
KMS-11	MM	13
NCI-H929	MM	7
OPM-2	MM	20
RPMI-8226	MM	70
WSU-FSCCL	FL	19
WSU-NHL	FL	34

## Пример 338.

Соединение 1020-18 ингибировало жизнеспособность 240 клеточных линий из панели клеточных линий Onco240 (Eurofins, Bothell, WA) в 15 различных широких формах раковых заболеваний (фиг. 1). Относительные значения IC<sub>50</sub> во всех клеточных линиях варьировали в диапазоне от 0,012 до >10 мкМ со средним значением 0,22 мкМ и средним значением 0,575 мкМ.

Панель Onco240 Ricerca. Все процедуры проводили в компании Eurofins PanLabs, Ботелл, штат Вашингтон. Клетки высевали на 384-луночные планшеты при плотности одна клетка в стандартной среде в двух повторностях. Тестовые соединения добавляли спустя 24 ч, и фиксировали начало отсчета времени, планшеты окрашивали и анализировали для дублирующих подсчетов. Соединение разбавляли в ДМСО, начиная с концентрации 10 мкМ, и затем серийно разбавляли в ДМСО в 3,16 раза для завершения кри-вых концентраций. Соединения добавляли непосредственно из этих разведений в планшеты с клетками с применением переноса, основанного на акустической энергии, Echo 550. Контрольное соединение стауропорин включали в каждый тестируемый планшет. Планшеты с тестовыми соединениями инкубировали в течение 72 ч. Относительные значения IC<sub>50</sub> количества клеток вычисляли как концентрацию на кривой дозы, где 50% ингибирование роста достигалось относительно ДМСО-контроля (100% роста). Относительные значения IC<sub>50</sub> количества клеток представлены на фиг. 1. Срединные значения для каждого типа рака указаны горизонтальными линиями.

## Пример 339.

Соединение 1020-18 ингибировало экспрессию с-МЫС-белка в 17 клеточных линиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), четырех линиях множественной миеломы (ММ) и двух линиях фолликулярной лимфомы (FL) (табл. 4). Значения EC<sub>50</sub> во всех клеточных линиях варьировали от 19 до 853 нМ со средним значением 103 нМ, и максимальный процент ингибирования с-МЫС варьировал в диапазоне от 31 до 108%.

Анализ белка с-МЫС. Все процедуры проводили в компании Gilead Sciences, Inc. в Брэдфорде, штат Коннектикут. Уровни белка с-МЫС в клетках измеряли при помощи анализа MesoScale (Rockville, MD). Клетки высевали на 96-луночный планшет при плотности  $2,5 \times 10^5$  клеток на лунку в 270 мкл среды для роста, подходящей для конкретной клеточной линии. OCI-Ly3, OCI-Ly4 и OCI-Ly7 выращивали на среде Исков+20% FBS, OCI-Ly10 выращивали на среде RPMI+20% FBS, OCI-Ly19 выращивали на среде alphaMEM+20% FBS, и все другие клеточные линии выращивали на среде RPMI+10% FBS. В каждую лунку добавляли 30 мкл 10X соединения в бессывороточной среде, и клетки инкубировали при 37°C в 5% CO<sub>2</sub> в течение 4 ч. Конечные концентрации соединений в 3-кратных серийных разбавлениях варьировали в диапазоне от 10 до 0,0005 мкМ с конечной концентрацией ДМСО 0,1% (об./об.). Аналитические план-



шеты центрифугировали при 300xg при комнатной температуре в течение 5 мин, и клеточную массу один раз промывали DPBS и центрифугировали при 300 x g. Высушенную клеточную массу ненадолго помещали в вортекс для разрыхления и лизировали в 30 мкл 1X RIPA-буфера (Cell Signaling Technology, Danvers MA), содержащего протеазу (Roche, Palo Alto CA) и ингибиторы фосфатазы (Sigma, Saint Louis MO; Santa Cruz Technologies, Dallas TX). Аналитические планшеты инкубировали на льду в течение 10 мин, и либо использовали сразу же, либо замораживали при -80°C для применения в анализе MesoScale.

96-луночные планшеты, стандартные для анализа MesoScale, покрывали анти-с-МЫС антителом мыши при 1 мкг/мл (Origene, Rockville MD) в течение ночи при 4°C, три раза промывали промывочным буфером (Wash Buffer, TBS-Tween 0,05%, об./об.) и блокировали в 3% Blocker A (мас./об.; MesoScale) в PBS. Образец лизата добавляли в концентрации 30 мкл на лунку и инкубировали 1 ч с осцилляцией при комнатной температуре. В каждый аналитический планшет включали стандартную кривую 3-кратных разбавлений с 9 точками по очищенному рекомбинантному белку с-МЫС (ProSci, Poway CA), с началом при 60 нг/мл, разбавленного в лизате РВМС. В каждый аналитический планшет включали лизаты из нестимулированных В-клеток человека (AllCells Ltd, Alameda CA; 2,5×10<sup>5</sup> клеток/лунку) в качестве отрицательного контроля и В-клеток человека, стимулированных 20 мкг/мл anti-CD40 (R&D Systems) и 40 мкг/мл анти-IgG/анти-IgM (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA) Аналитические планшеты трижды промывали промывным буфером, добавляли вторичное антитело кролика анти-с-МЫС (Abcam, Cambridge MA) при 0,1 мкг/мл в буфере для анализа (Assay Buffer, 1% Blocker A (мас./об.) в PBS/0,05% Tween, MesoScale), планшеты инкубировали в течение 1 ч и трижды промывали промывочным буфером. Добавляли детектирующее антитело анти-кролик Sulfo-TAG (MesoScale) при 0,5 мкг/мл в буфере для анализа и ингибировали в течение 1 ч, планшеты трижды промывали промывочным буфером, и добавляли считывающий буфер (Read Buffer, MesoScale) на 5 мин. Сигнал сразу же регистрировали на Meso Scale Sector 2400 Imager (MesoScale). Пробный сигнал нормализовали относительно сигнала с-МЫС в клетках, обработанных ДМСО (100% с-МЫС) и нестимулированных В-клетках (0% с-МЫС). Концентрацию белка с-МЫС интерполировали относительно стандартной кривой. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали из кривых значение дозы-ответ для четырехпараметрического логистического уравнения. Все значения EC<sub>50</sub> представляют средние значения из двух-четырёх определений. Эти анализы в целом дают результаты в пределах 3-кратного описанного значения. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Клеточная линия	Заболевание	Ингибирование с-МЫС соединением 1020-18, EC <sub>50</sub> (нМ)	Максимальный % ингибирования с-МЫС соединением 1020-18
DB	DLBCL	122	73
SU-DHL-2	DLBCL	20	99
SU-DHL-4	DLBCL	93	86
SU-DHL-5	DLBCL	82	40
SU-DHL-6	DLBCL	46	70
SU-DHL-8	DLBCL	150	48
SU-DHL-10	DLBCL	33	90
HT	DLBCL	84	108
Karpas 422	DLBCL	369	49
OCI-LY3	DLBCL	78	84
OCI-LY4	DLBCL	177	82
OCI-LY7	DLBCL	853	31
OCI-LY10	DLBCL	662	44
OCI-LY19	DLBCL	103	59
Pfeiffer	DLBCL	124	68
Toledo	DLBCL	182	46
U-2932	DLBCL	330	35
KMS-11	MM	74	99
MM.1S	MM	53	106
NCI-H929	MM	62	41
OPM-2	MM	19	92
WSU-FSCCL	FL	143	66
WSU-NHL	FL	166	55

Пример 340.

Соединение 1020-18 в значительной степени ингибировало рост опухолей на моделях ксенотрансплантата на MM.1S (фиг. 2) и DHL-10 (фиг. 3).

Модель ксенотрансплантата на MM.1S.

Все процедуры проводили в компании Molecular Imaging, Inc. (Ann Arbor, MI). В данном эксперименте использовали самцов бежевых мышей Charles River SCID (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) в возрасте 7-8 недель. Клетки MM.1S-luc закупали у DFCI. Клетки выращивали на среде RPMI1640, обогащенной 10% FBS и 1% PSG. Используемым для эксперимента животным в день 0 подкожно имплантировали 200 мкл клеток MM.1S-luc ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь) с применением иглы 27 размера. Средняя опухолевая нагрузка согласно оценкам для всех групп на день 10 составляла 167 мг, и все группы сопоставляли (диапазон средних значений в группах, 158-175 мг). Группе из 12 животных перорально вводили дозу дважды в сутки (см. табл. 5) согласно индивидуальной массе тела в день лечения (0,1 мл/20 г), начиная с Дня 11. Всех животных осматривали на предмет клинических симптомов по меньшей мере раз в сутки. Животных с опухолями более 2 г или с изъязвленными и мокнущими более 48 ч опухолями подвергали эвтаназии, как и тех, кто демонстрировал явные страдания или агонизирующее состояние.

Растворы носителей и соединений закупились у Gilead Sciences, Inc. и готовились каждую неделю. Носитель, состоящий из солютола HS-15, EtOH, PEG400 и воды (с добавлением HCl) [10/10/40/40 об./об.] хранили при 4°C. Соединение 1020-18 в концентрациях 8 мг/мл, 4 мг/мл и 2 мг/мл в носителе хранили при 4°C. pH растворов варьировал в пределах 7,3-7,68 для носителя и 3,25-4,54 для соединения 1020-18.

Массу тела и измерения опухолей записывали три раза в неделю. Опухолевую нагрузку (мг) оценивали, исходя из измерений при помощи циркуля, с применением формулы вычисления объема вытянутого эллипсоида, представляя плотность единицы как: Опухолевая масса (мг) =  $(L \times W^2) / 2$ , где L и W представляют собой соответственно ортогональные промеры длины и ширины опухоли (мм). Массу опухолей в день между группами анализировали, применяя двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), и значения P для каждой группы, получающей лечение, были очень значительны по сравнению с носителем (\*\*\*)  $< 0,0001$  на последний день введения дозы. Результаты опухолевой нагрузки в виде средних показателей  $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего значения) на группу показаны на фиг. 2.

Таблица 5

Группа №	Лечение	Доза (мг/кг/инъек.)	Режим введения дозы
1	Носитель - контроль	0,1 мл/20 г	дважды в сутки
2	Соединение 1020-18	40	дважды в сутки
3	Соединение 1020-18	20	дважды в сутки
4	Соединение 1020-18	10	дважды в сутки

Модель ксенотрансплантата на DHL-10.

Все процедуры проводили в виварии Omeros (Сизтл, Вашингтон). В данном исследовании использовали самок бежевых мышей (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) от Charles River. Животным было 6-7 недель на день 1 эксперимента (день инокуляции опухолевых клеток). Клетки SU-DHL-10 получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC) выращивали на среде RPMI 1640, обогащенной 10% FBS. Клетки выращивали и ресуспендировали с использованием бессывороточной среды и 50% Matrigel® для обеспечения концентрации  $25 \times 10^6$  клеток/мл в 0,2 мл. Используемым для эксперимента животным в день 1 подкожно в правую подмышку (непосредственно под передней лапой) имплантировали 0,2 мл ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь) с применением иглы 27 размера. Всех животных осматривали на предмет клинических симптомов по меньшей мере раз в сутки. Массу тела и объем опухолей контролировали при помощи системы лазерного сканирования Bioptron Tumorimager (Bioptron) и записывали два раза в неделю. Клинические симптомы контролировали каждый день во время фазы введения доз в настоящем исследовании. Всех животных умерщвляли посредством воздействия углекислого газа в назначенные моменты времени.

День инокуляции опухолевых клеток обозначали как день 1, лечение начинали в день 29. Средняя опухолевая нагрузка для всех животных, используемых для эксперимента, на день 29 составляла  $246,3 \text{ мм}^3$ , и все группы в эксперименте были хорошо подобраны (диапазон средних значений в группах,  $244,5 \text{ мг} - 248,9 \text{ мм}^3$ ). Все мыши весили от 16,9 до 23,1 г в день 29.

Носитель содержал Солютол HS-15/EtOH/PEG400/pH 2,5 воду [10/10/40/40 об./об.]. Соединение 1020-18 было приготовлено в форме растворов с концентрациями 4 мг/мл, 2 мг/мл, 0,6 мг/мл и 0,2 мг/мл в носителе. Все носители и предварительно приготовленные соединения в носителе хранили при 4°C и готовили каждую неделю.

Мышам в группах 1, 2, 3, 5 и 6 дважды в день перорально вводили носитель, соединение 1020-18 в дозировках 20 мг/кг, 10 мг/кг, 3 мг/кг и 1 мг/кг соответственно. Мышам в группе 4 один раз в день перорально вводили соединение 1020-18 в дозировке 10 мг/кг (табл. 6). Всем мышам вводили дозу согласно

индивидуальной массе тела в день лечения (5 мл/кг). Спустя 21 день лечения 5 мышей из всех групп подвергали эвтаназии посредством воздействия углекислого газа между 2 и 12 ч после последнего введения дозы.

Массу опухолей в день внутри группы анализировали, применяя двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), и значения *P* в последний день введения дозы для 20 мг/кг дважды в сутки, 10 мг/кг дважды в сутки и 10 мг/кг один раз в сутки и групп, получающих лечение, были значительны по сравнению с носителем (\*\* <0,005). Группы с введением 3 мг/кг дважды в сутки и 1 мг/кг дважды в сутки не существенно отличались от группы, получающей носитель, в последний день введения дозы. Результаты опухолевой нагрузки в виде средних показателей  $\pm$ SEM на группу показаны на фиг. 3.

Таблица 6

Группа №	Лечение	Доза (мг/кг/инъек.)	Режим введения дозы
1	Носитель - контроль	0,1 мл/20 г	дважды в сутки
2	Соединение 1020-18	20	дважды в сутки
3	Соединение 1020-18	10	дважды в сутки
4	Соединение 1020-18	10	один раз в сутки
5	Соединение 1020-18	3	дважды в сутки
6	Соединение 1020-18	1	дважды в сутки

## Пример 341.

Клетки MM.1S содержат инсерцию IgH в точечном разрыве der3t(3:8), которая гиперактивирует транскрипцию MYC. Ранее было показано, что BRD4 связывается с указанным суперэнхансером IgH и с промотором MYC в клетках MM.1S (Delmore et al., BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-Myc, Cell (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.08.017). Связывание BRD4 при суперэнхансере IgH было >420 раз выше контроля локуса Utr12, и оно ингибировалось соединением 1020-18, что было определено посредством доза-опосредованного ингибирования связывания BRD4 при помощи иммунопреципитации хроматина и последующей ПНР (ChIP-PCR), что показано на фиг. 4. Результаты, приведенные на фиг. 4, представляют собой средние значения двух повторностей  $\pm$ SEM в виде событий связывания на 1000 клеток. Концентрации соединения 1020-18 варьировали в диапазоне от 1,0 мкМ до 0,0015 нМ, а 0 точки показывают воздействие только ДМСО. Для сравнения, BRD4 слабо связывались с промотором гена MYC (MYC+966), и совсем не связывались с неконтролирующим участком гена MYC (MYC-NR1) или с контрольным локусом в участке, не содержащем генов, кодирующих белок, на хромосоме 12 (Utr12).

Анализ ChIP-PCR Клетки MM.1S ( $1 \times 10^7$  клеток на дозу) обрабатывали в двойной повторности соединением 1020-18 в серии трехкратных серийных разбавлений в диапазоне от 1111 нМ до 1,5 нМ в течение 4 ч при конечной концентрации ДМСО 0,1%. Клетки фиксировали 1/10 объема свежеприготовленного раствора формальдегида (конечная концентрация 11% об./об. формальдегида, 0,1 М NaCl, 1 мМ EDTA, pH 8 в 50 мМ буфера HEPES), добавляемого непосредственно в имеющуюся среду в каждой колбе с клетками, и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Фиксацию прекращали путем добавления 1/20 объема раствора глицина (конечная концентрация 0,125 М глицина, молек. масса 75) к имеющейся среде, и клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Клетки центрифугировали при 800xg центрифуге с охлаждением в течение 10 мин в конических пробирках, и клеточную массу ресуспендировали в 10 мл охлажденного PBS-Igepal (0,5%NonidetP-40 в PBS). Клетки снова центрифугировали при 800xg течение 10 мин, и клеточную массу ресуспендировали в 10 мл охлажденного PBS-Igepal с 1 мМ PMSF. Клетки третий раз центрифугировали при 800xg течение 10 мин, и клеточную массу подвергали мгновенной заморозке на сухом льду, хранили при -80°C и отправляли в Active Motif (Carlsbad, CA) для анализа ChIP-PCR.

Хроматин выделяли путем добавления лизирующего буфера с последующей дезинтеграцией при помощи гомогенизатора Даунса. Лизаты подвергали воздействию ультразвука, и ДНК нарезали на среднюю длину 300-500 bp. Геномную ДНК (Input) получали путем воздействия на аликвоты хроматина RNазой, протеиназой K, и нагревали для разрушения образованных поперечных связей с последующей преципитацией этанола. Клеточную массу ресуспендировали, и полученную ДНК подвергали количественному определению на спектрофотометре NanoDrop. Экстраполяция до исходного объема хроматина позволила произвести подсчет общего выхода хроматина. Аликвоту хроматина (30 мкг) подвергали предварительной очистке при помощи гранул протеин-A-агарозы (Invitrogen). Участки геномной ДНК выделяли при помощи антитела против BRD4 (Bethyl Laboratories, A301-985A100, 4 мкг на IP). После инкубации при 4°C гранулы протеин-A-агарозы использовали для выделения иммунных комплексов.

ции при 4°C гранулы протеин-А-агарозы использовали для выделения иммунных комплексов. Комплексы промывали, элюировали от гранул при помощи буфера SDS и подвергали обработке РНазой и протеиназой К. Поперечные связи восстанавливали путем инкубации в течение ночи, и ChIP ДНК очищали путем фенол-хлороформной экстракции и преципитации этанола. Реакции количественной ПЦР (QPCR) проводили в трех повторностях на конкретных участках генома, показанных в табл. 7, при помощи SYBR Green Supermix (Bio-Rad). Полученные сигналы нормализовали для эффективности праймеров путем проведения QPCR для каждой пары праймеров с применением входящей ДНК. Показатель эффективности праймеров определяли посредством внутренних контролей, проведенных Active Motif. Данные нормализовали относительно событий связывания на 1000 клеток по следующей формуле:

(Среднее значение qPCR×(ресуспендированный объем/5)×(1000/клеточных эквивалентов в ChIP))/показатель эффективности праймера=события связывания на 1000 клеток

Таблица 7

Геномный локус	Набор праймеров <sup>1</sup>	Локация в хромосоме
Untr12	См. набор праймеров 1 для отрицательного контроля у человека Active Motif, номер в каталоге 71001	участок, не содержащий генов, кодирующих белок на хромосоме 12
MYC_+966	CGGACATTCCTGCTTTATTG GCGATATGCGGTCCCTACTC	chr8:128,749,029-128,749,395
MYC_NR1	GCAGCTAGATCGTTGGGAAG GCTGGTGATTTCAGTGCAGA	chr8:127,714,271-127,788,621
IGH_E2	TGGGGTACAAGAGGCTTCAG CAGTACAGGAGTGGGGACAG	chr14:106,047,824-106,049,452

<sup>1</sup> Наборы праймеров для MYC-+966, MYC-NR1 и IGH-E2 были идентичны наборам праймеров, указанным в Delmore, et al. Cell, 2011.

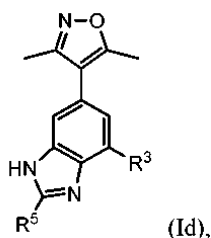
Пример 342.

Ингибирование роста менингиомы. Используют 16 8-10-недельных бестимусных мышей для субарахноидальной инокуляции опухоли клетками ЮММ-Lee. Животных анестезировали внутривенно (Ромпун/Кетамин) и фиксировали в стереотактической рамке для головы. Просверливали два отверстия на 2 мм фронтальное брегмы и на 1,5 мм левее и правее сагиттального шва, достаточно глубоко, чтобы внедриться в кость и подлежащие мозговые оболочки с минимальным воздействием на неокортекс. Приблизительно  $2,5 \times 10^5$  клеток в 5 мл PBS медленно (в течение 1 мин) вводили на одно отверстие на глубину 1 мм при помощи шприца Гамильтона. Спустя 2 дня 8 мышей получили суточную дозу соединения формулы (I), например, соединения 1020-18, в дозировке 20 мг/кг внутривенно, и 8 оставшихся мышей получили только разбавленный PBS (контрольная группа). Рост менингиомы контролировали посредством магнитно-резонансной визуализации на 2 и 9 день после инокуляции.

В то время как вышеприведенное описание описывает конкретные варианты реализации и аспекты, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть разработаны различные модификации и альтернативы. Соответственно, конкретные варианты реализации и аспекты, описанные выше, предназначены только для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения, который должен охватывать весь спектр прилагаемой формулы изобретения и любые и все их эквиваленты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (Id)



где R<sup>3</sup> представляет собой

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, или

выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>арил-C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>5-10</sub>гетероарил-C<sub>1-10</sub>алкила, каждый из которых необязательно за-

мещен 1-5 группами R<sup>20</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; или

выбран из группы, состоящей из H, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>арил-C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>5-10</sub>гетероарил-C<sub>1-10</sub>алкила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R<sup>20</sup>;

каждый R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, состоящей из ацила, C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>алкокси, amino, амидо, амидино, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>арил-C<sub>1-10</sub>алкила, азидо, карбамоила, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галогена, C<sub>1-10</sub>галогеналкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила, C<sub>5-10</sub>гетероарил-C<sub>1-10</sub>алкила, гидрокси, гидразино, гидроксила, имино, оксо, нитро, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонила, тиоцианата, тиола и тиона;

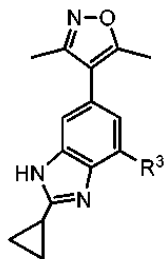
где указанные группы C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>арил-C<sub>1-10</sub>алкила, C<sub>1-10</sub>гетероалкила, C<sub>5-10</sub>гетероарила и C<sub>5-10</sub>гетероарил-C<sub>1-10</sub>алкила необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, циано, гидроксила и C<sub>1-6</sub>алкокси;

группа гетероалкила, гетероарила и гетероарилалкила содержит один или более гетероатомов, выбранных из N, P, O и S;

сложный эфир карбоновой кислоты представляет собой группу -C(O)OR, где R представляет собой водород, C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>5-10</sub>арил, C<sub>5-10</sub>арил-C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>1-10</sub>гетероалкил, C<sub>5-10</sub>гетероарил или C<sub>5-10</sub>гетероарил-C<sub>1-10</sub>алкил, каждый из которых может быть необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>5-10</sub>арила, галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, циано, гидроксила и C<sub>1-6</sub>алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

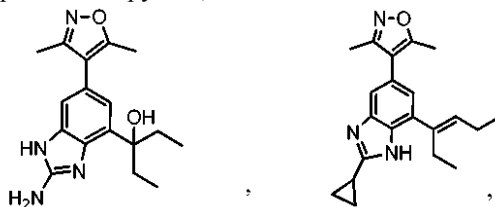
2. Соединение по п.1, имеющее формулу (Ie)

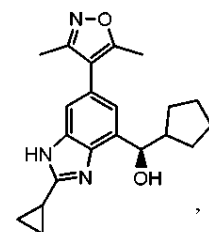
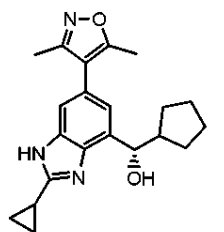
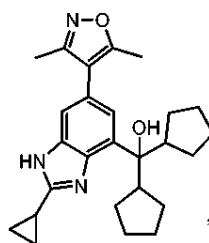
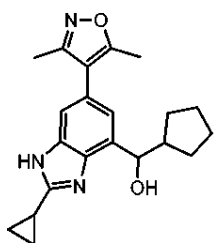
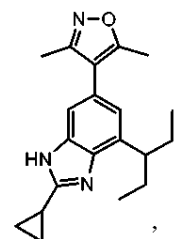
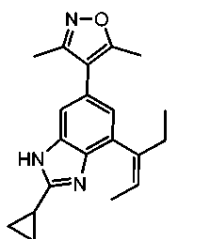
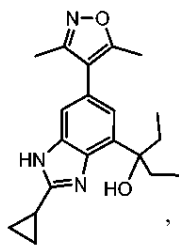
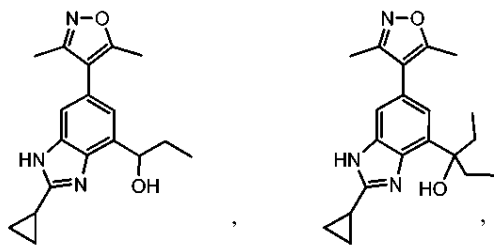


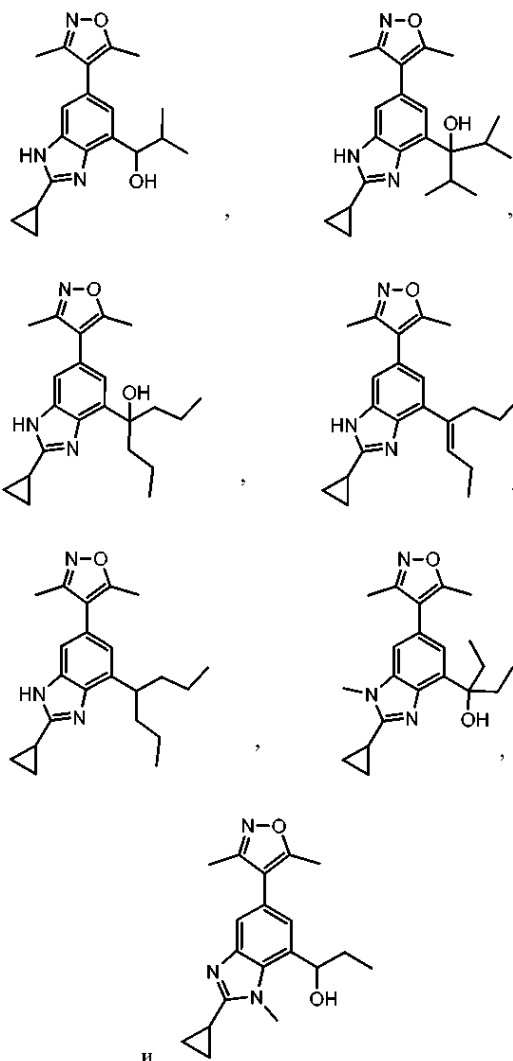
(Ie),

или его фармацевтически приемлемая соль.

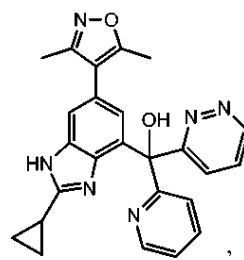
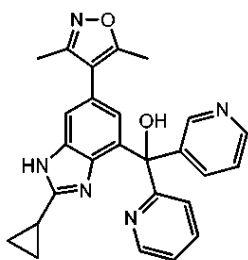
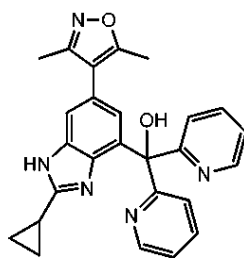
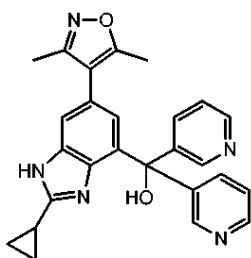
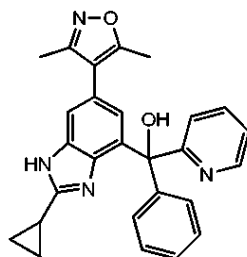
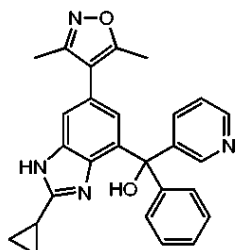
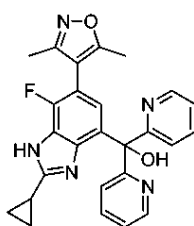
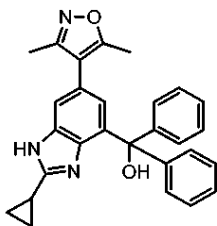
3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



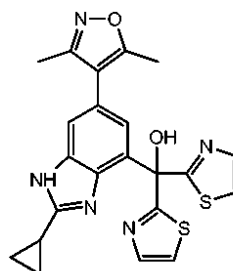
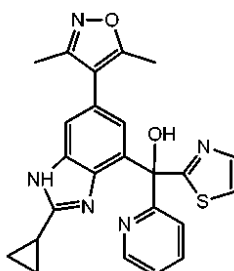
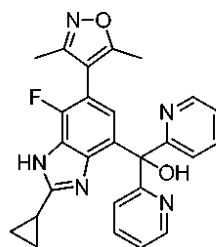
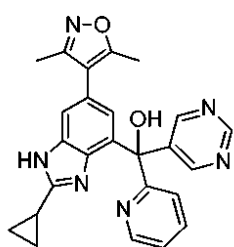
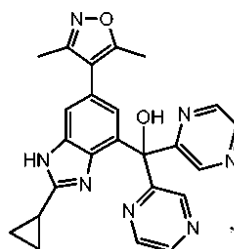
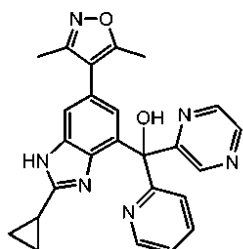
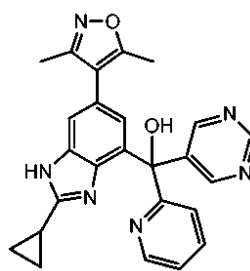
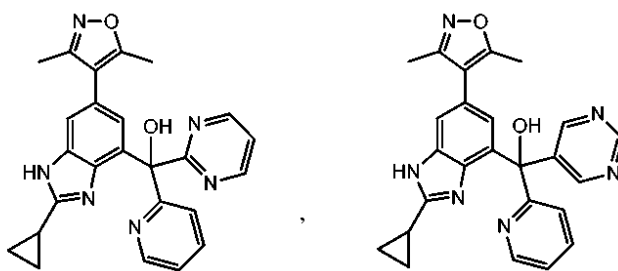




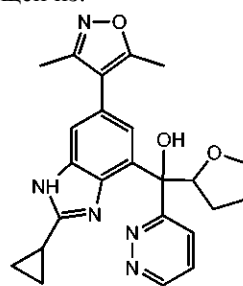
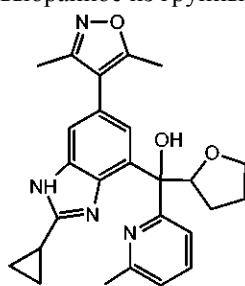
4. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



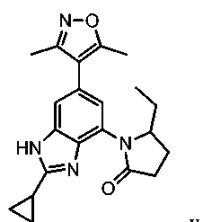
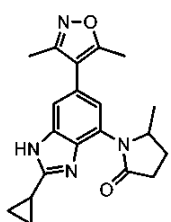
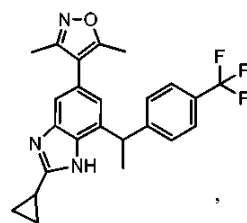
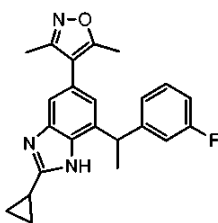
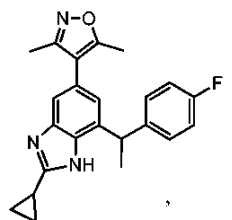
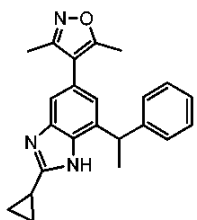
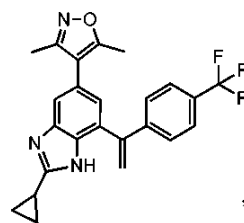
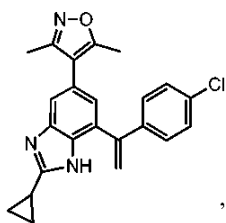
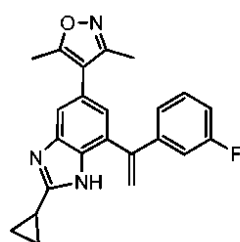
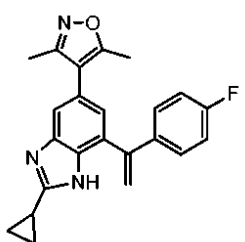
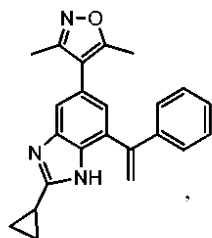
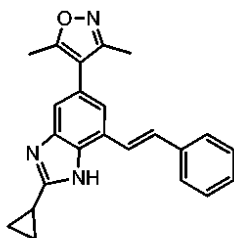
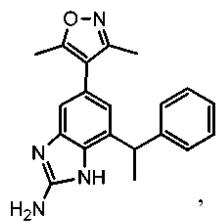
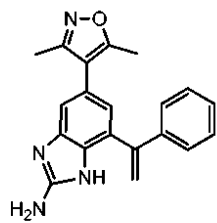




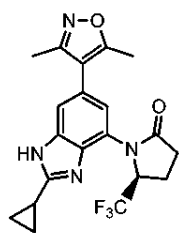
5. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



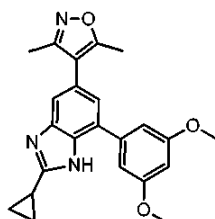
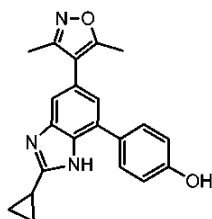
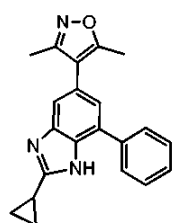
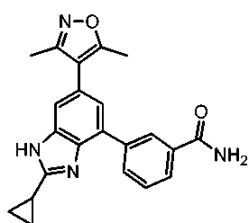
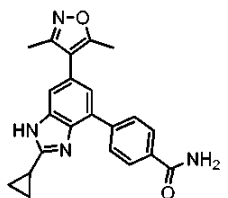
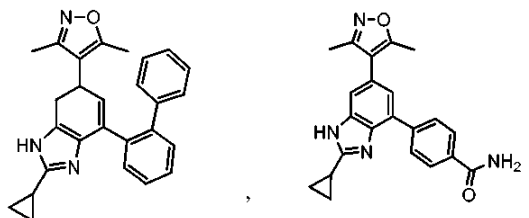
6. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

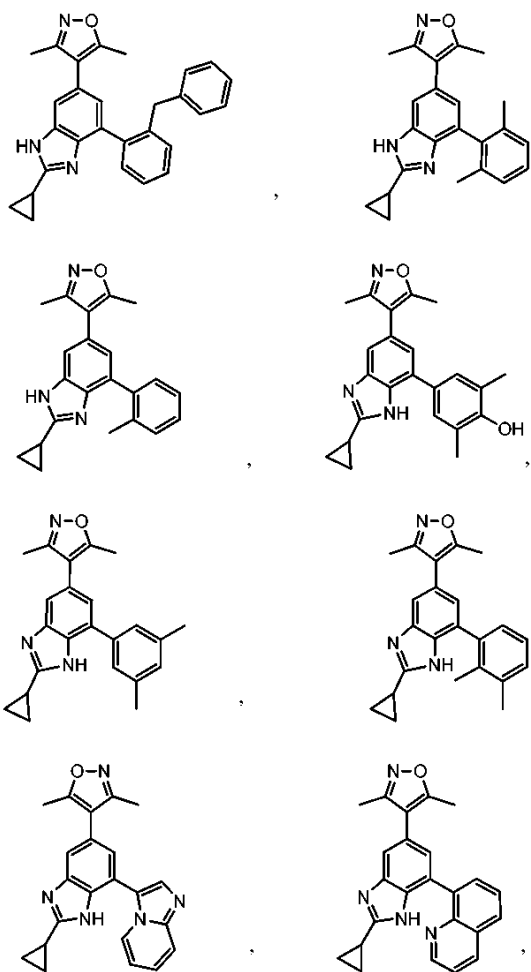


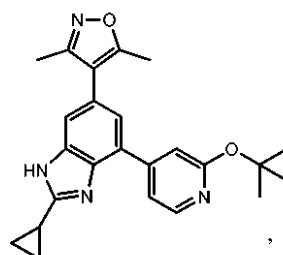
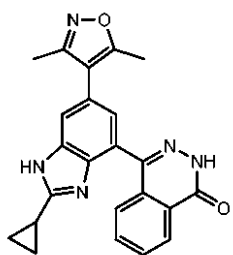
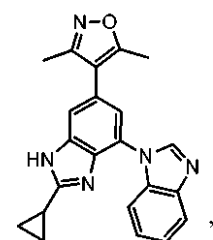
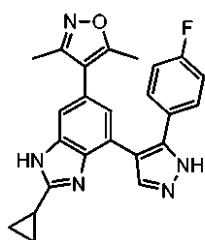
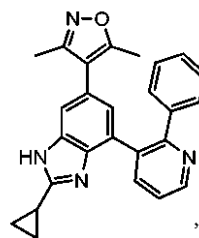
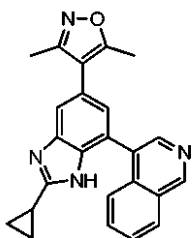
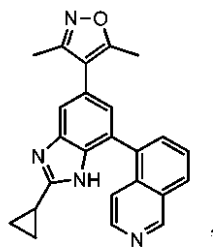
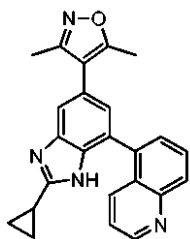
и

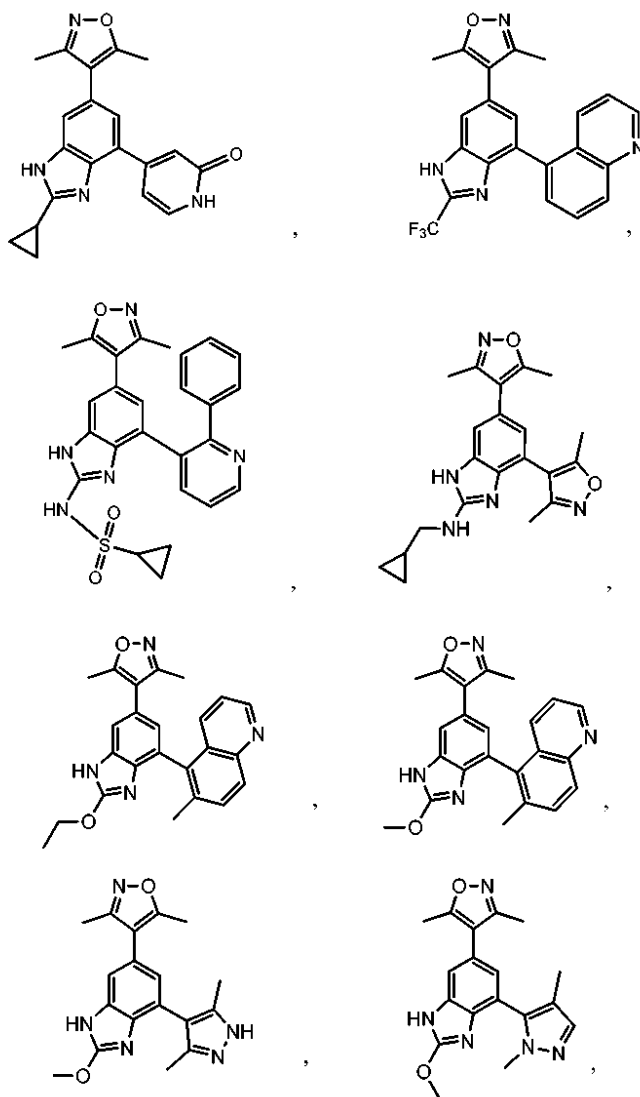


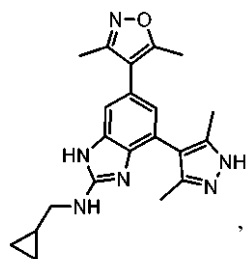
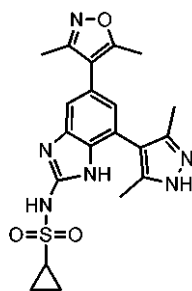
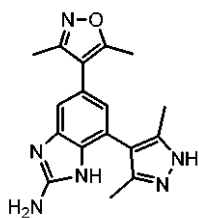
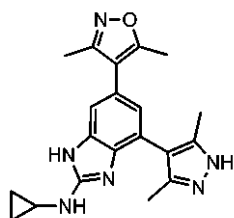
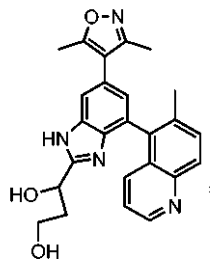
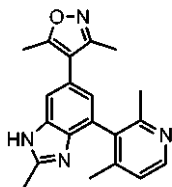
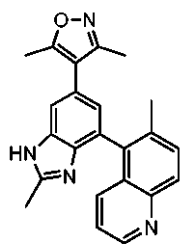
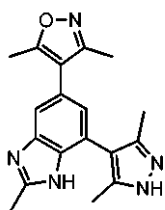
7. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

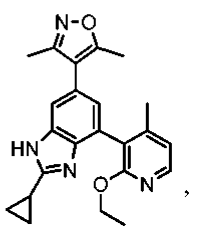
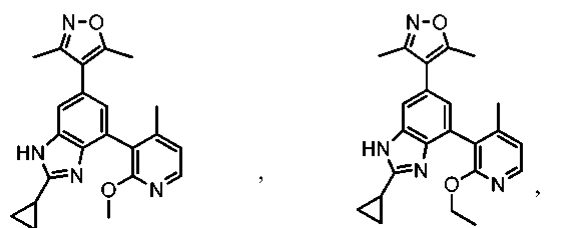
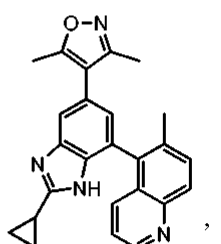
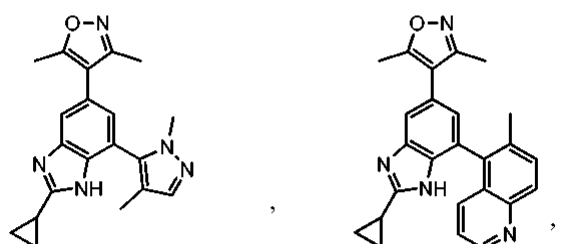
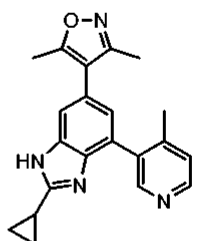
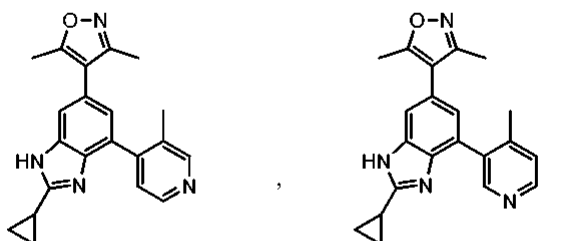
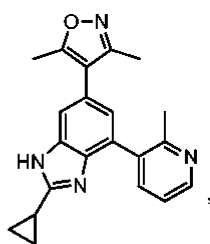
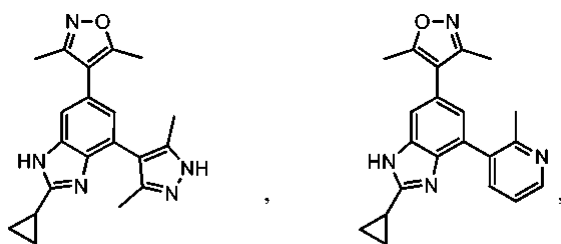




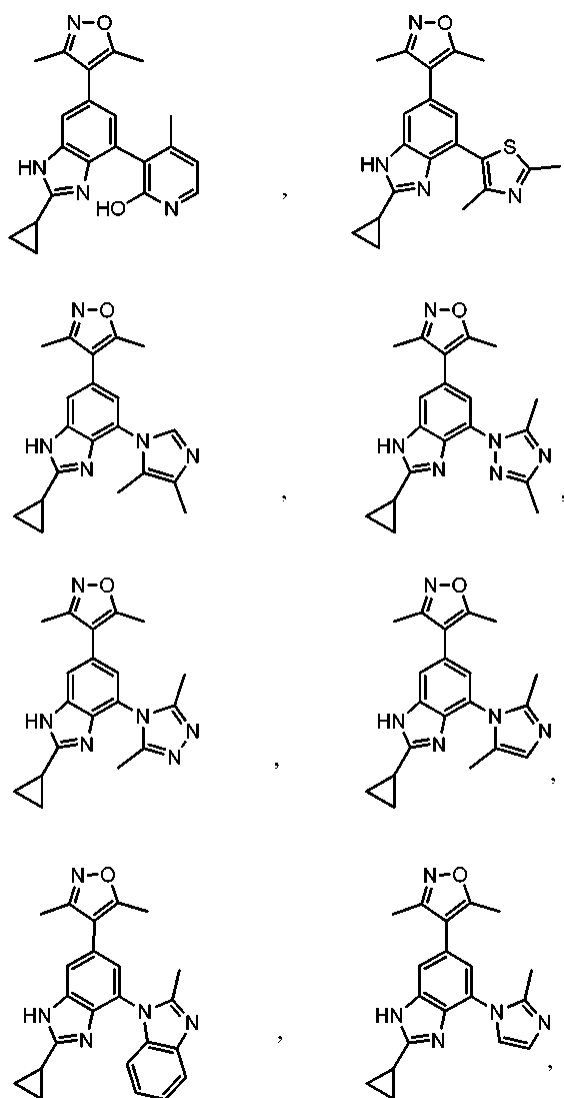


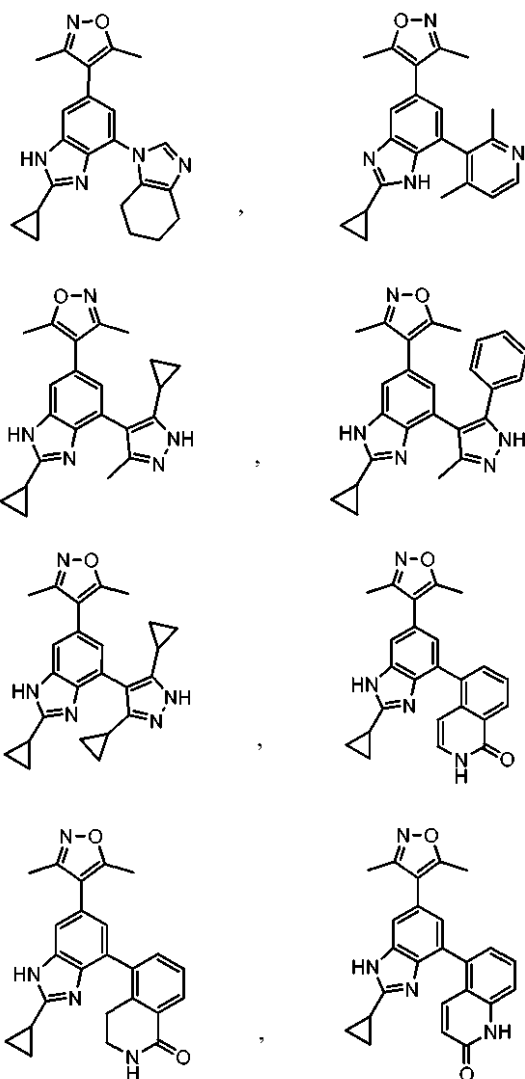


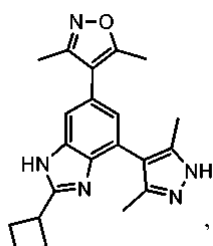
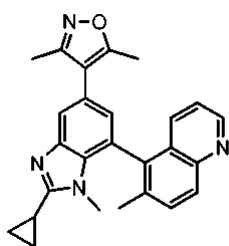
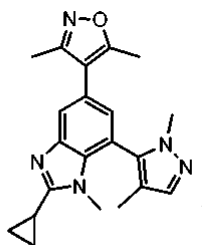
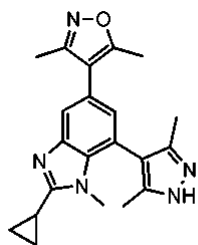
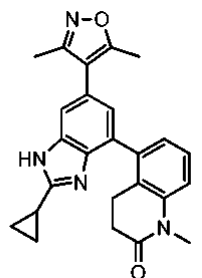
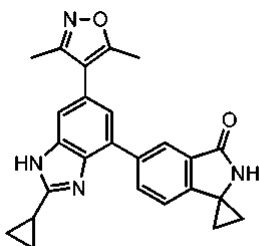
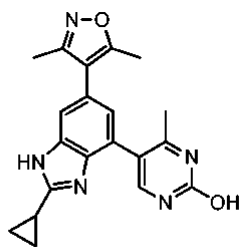
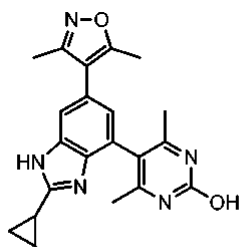


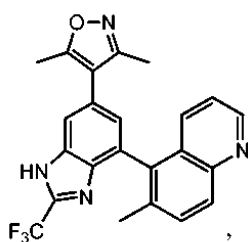
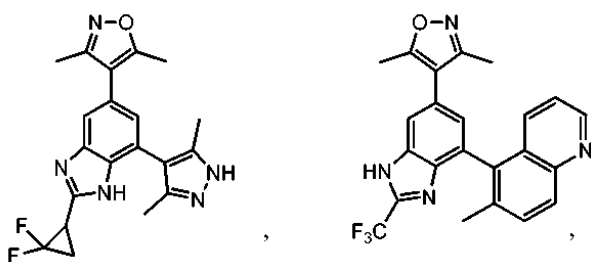
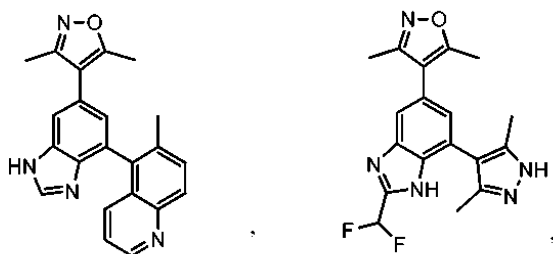
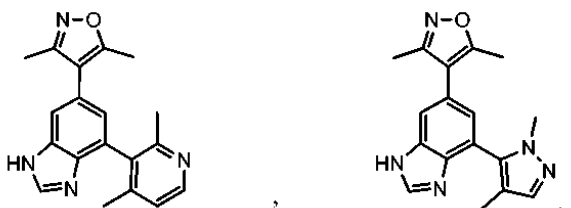
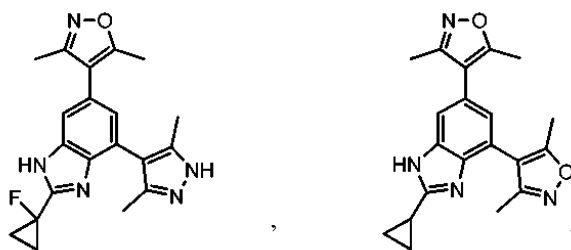


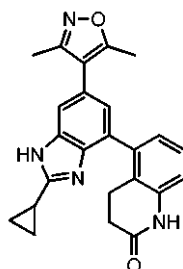
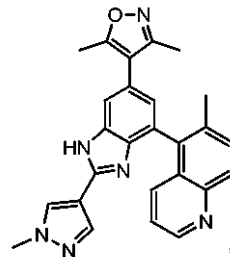
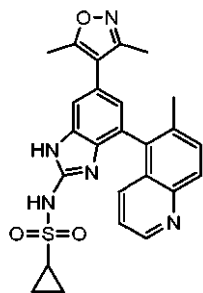
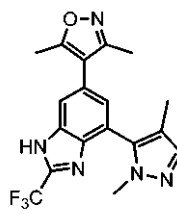
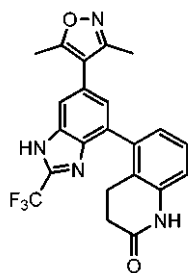






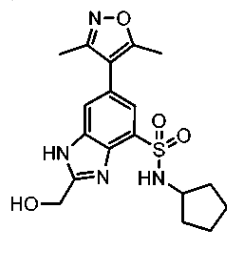
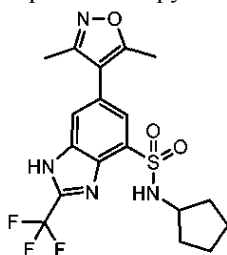


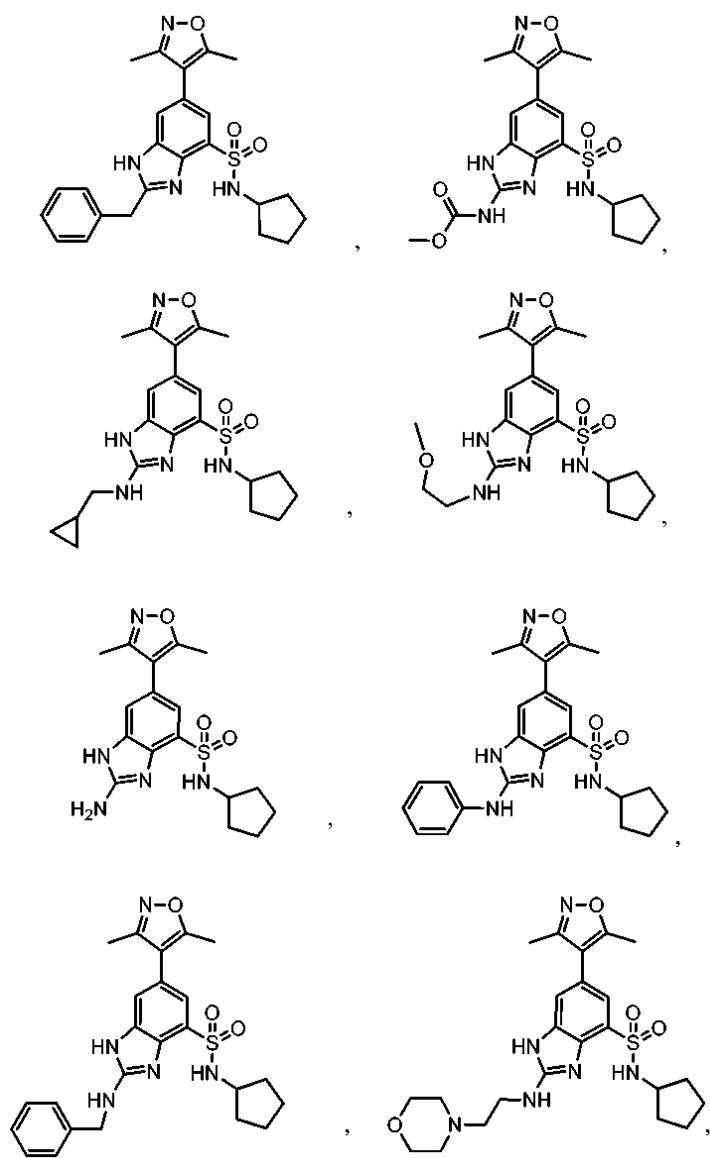


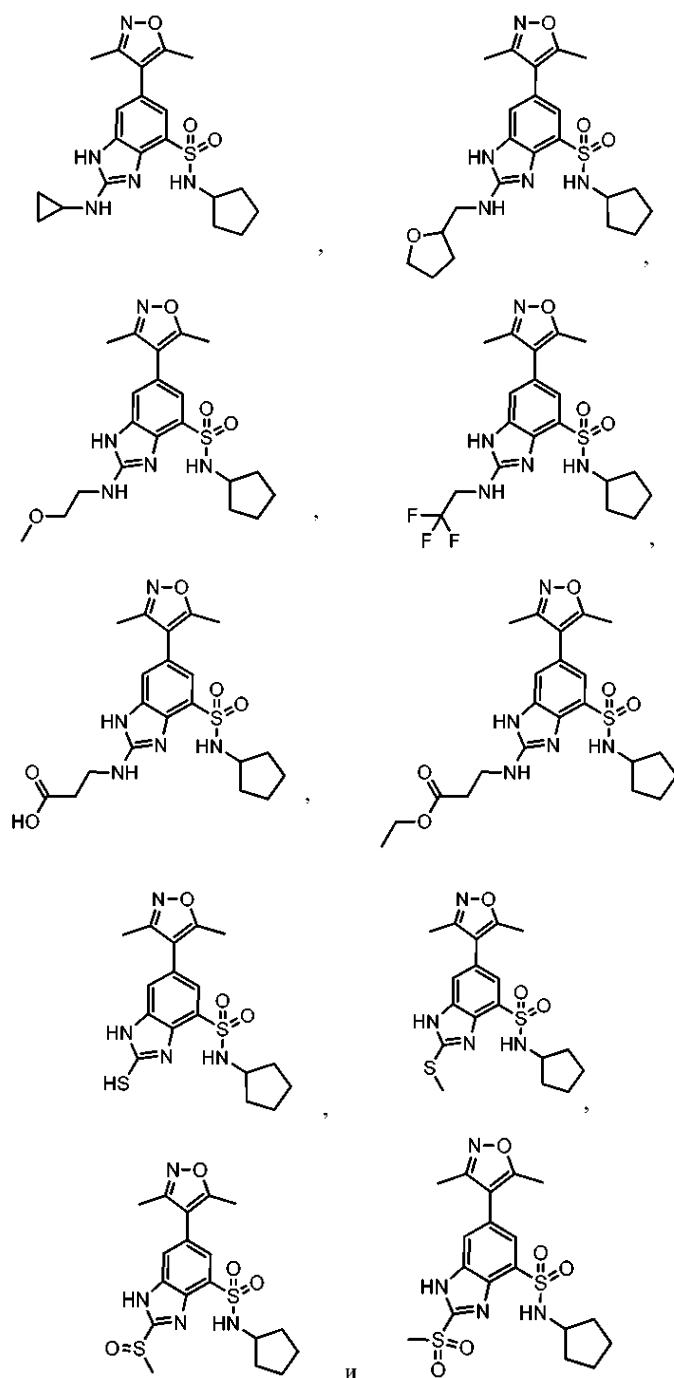


и

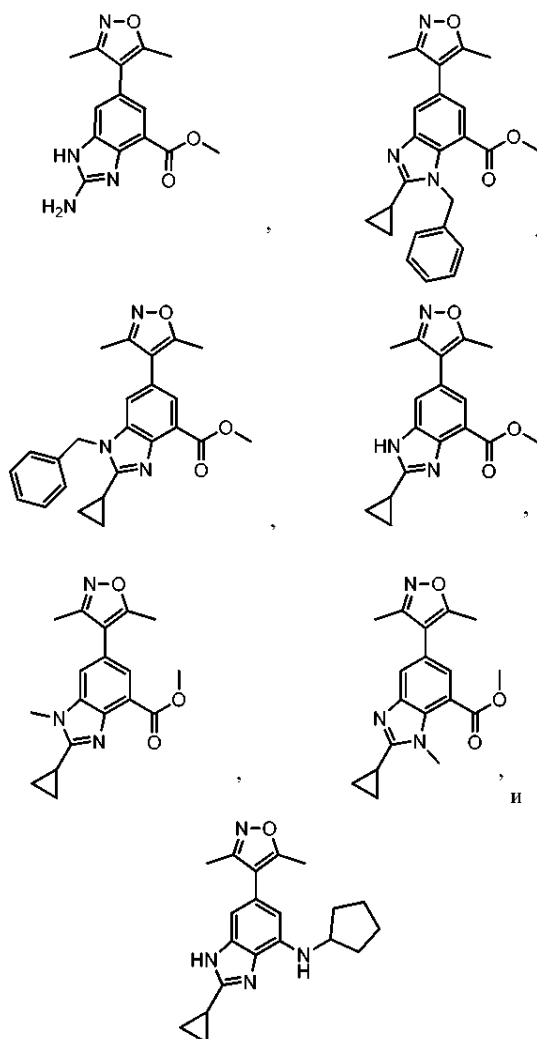
8. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



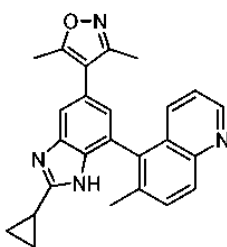




9. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

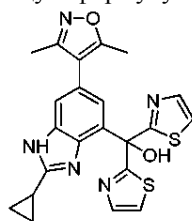


10. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



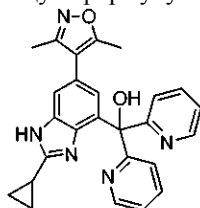
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

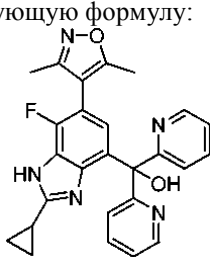
12. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:





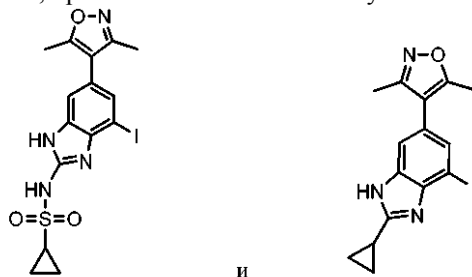
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Пожезучное соединение, применяемое в способе получения соединения (Id), выбранное из:



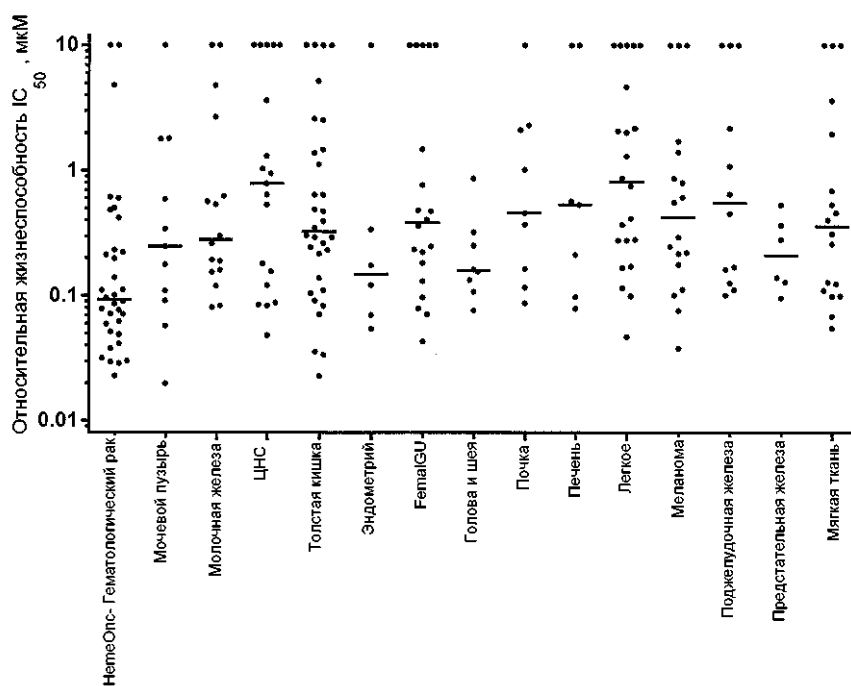
15. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, чувствительного к ингибированию бромодоменсодержащего белка, содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, чувствительного к ингибированию бромодоменсодержащего белка.

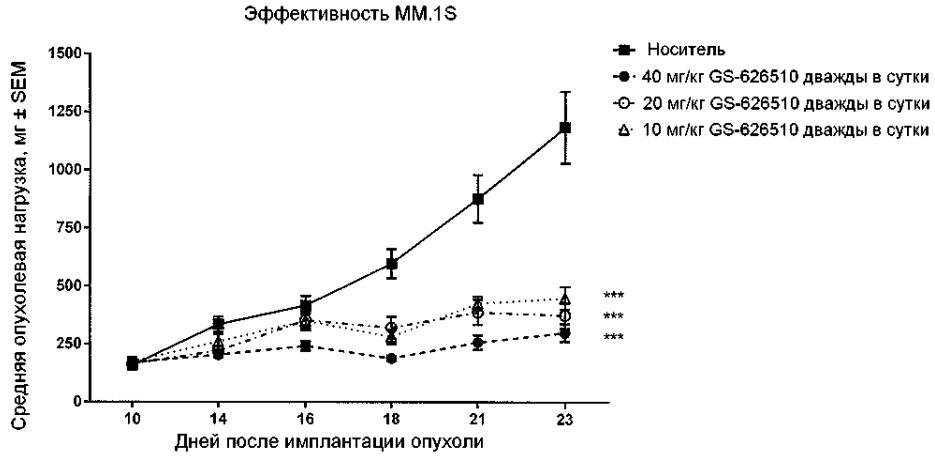
17. Применение по п.16, в котором бромодоменсодержащий белок представляет собой BRD4.

18. Применение по п.16, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой новообразование, раковое заболевание или опухоль толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, печени, почки, шейки матки, матки, желудка, яичника, молочной железы, кожи или нервной системы.

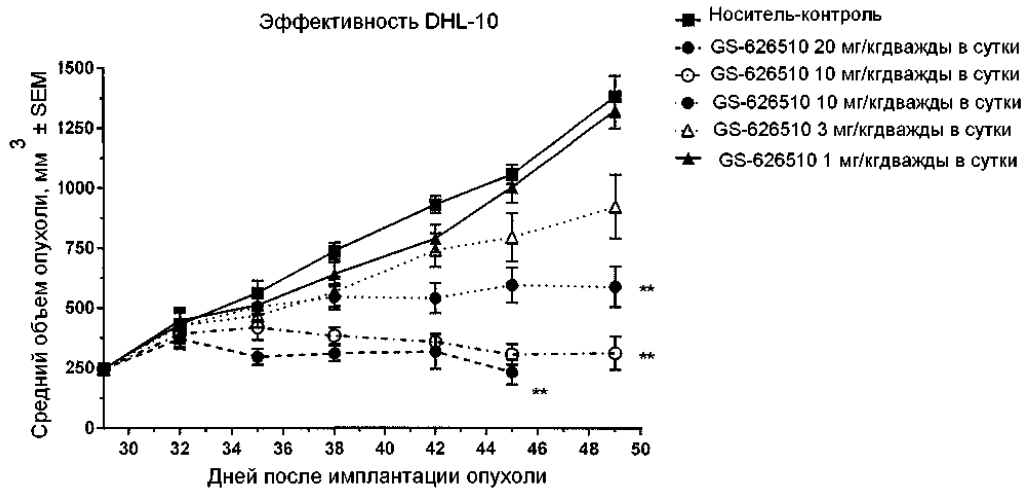
19. Применение по п.16, в котором указанное заболевание или состояние представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или множественную миелому.



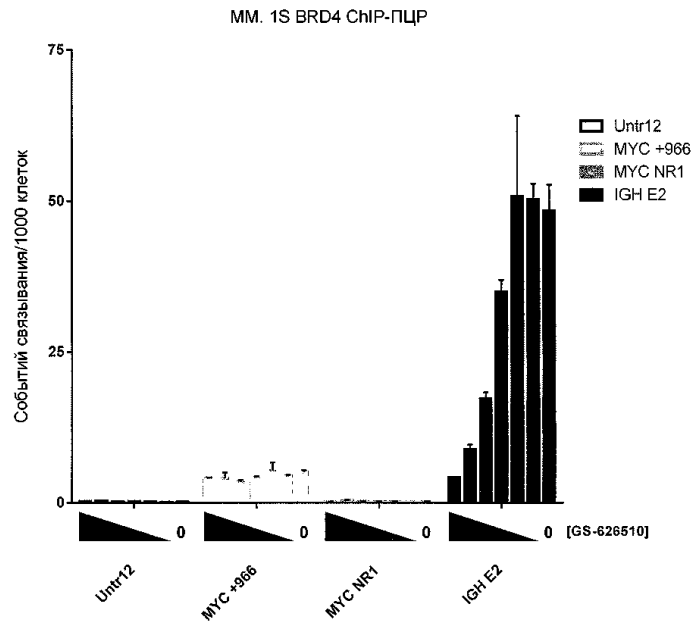
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

